

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 07.02.2002
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 08.02.2001 22.05.2001
(31) Číslo prioritní přihlášky: 2001/267375 2001/292600
(33) Země priority: US US
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 15.10.2003
(Věstník č. 10/2003)
(86) PCT číslo: PCT/US02/03672
(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/062750

(21) Číslo dokumentu:

2003 -2122

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 317/14
C 07 C 317/22
A 61 K 31/18
A 61 P 29/00
A 61 P 37/02

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

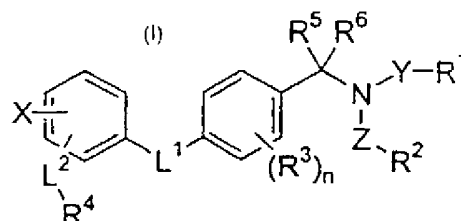
(72) Původce:
Kozlowski Joseph A., Princeton, NJ, US;
Shih Neng-Yang, North Caldwell, NJ, US;
Lavey Brian J., Chatham, NJ, US;
Rizvi Razia K., Bloomfield, NJ, US;
Shankar Bandarpalle B., Branchburg, NJ, US;
Spitler James M., Westfield, NJ, US;
Tong Ling, Warren, NJ, US;
Wolin Ronald, San Diego, CA, US;
Wong Michael K., North Brunswick, NJ, US;

(74) Zástupce:
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Ligandy kanabinoidního receptoru a
farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I mají protizánětlivé a imunomodulační účinky. Popisují se také farmaceutické prostředky s obsahem těchto sloučenin a použití těchto sloučenin pro léčení stavů charakterizovaných zánětem a nesprávnými imunomodulačními ději. Příklady takových stavů zahrnují bez omezení revmatoidní artritidu, astma, alergii, lupénku, Crohnovu nemoc, systémový lupus erythematosus, roztroušenou sklerózu, diabetes, rakovinu, glaukom, osteoporózu, renální ischemii, mozkovou mrtvici, mozkovou ischemii a nefritidu.



Ligandy kanabinoidního receptoru a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká ligandů kanabinoidního receptoru a
 5 zvláště sloučenin, které se vážou na kanabinoidní (CB2) receptory.
 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají obecně protizánětlivé
 a imunomodulační účinky a jsou použitelné při léčení stavů
 charakterizovaných zánětem a nesprávnými imunomodulačními ději.
 Příklady stavů, které je možno léčit, zahrnují bez omezení revmatoidní
 10 artritidu, astma, alergii, lupénku, Crohnovu nemoc, systémový lupus
 erythematosus, roztroušenou sklerózu, diabetes, rakovinu, glaukom,
 osteoporózu, renální ischemii, mozkovou mrtvici, mozkovou ischemii a
 nefritidu. Vynález se také týká farmaceutických prostředků s obsahem
 těchto sloučenin.

15

Dosavadní stav techniky

Kanabinoidní receptory náleží do vyšší skupiny receptorů
 spojených s proteinem G. Rozdělují se na převážně neuronální
 receptory CB1 a převážně periferní receptory CB2. Zatímco účinky
 20 receptorů typu CB1 souvisejí v hlavní míře s centrální nervovou
 soustavou, předpokládá se, že receptory CB2 mají periferní účinky
 související s bronchiální kontrakcí, imunomodulací a zánětem. Jako
 takový bude mít prostředek se selektivní vazbou na receptor CB2
 terapeutickou použitelnost při léčení onemocnění souvisejících se
 25 zánětem, imunomodulací a smršťováním průdušek, stejně jako
 s revmatoidní artritidou, systémovým lupus erythematosus,
 roztroušenou sklerózou, diabetem, osteoporózou, renální ischemií,
 mozkovou mrtvici, mozkovou ischemií, nefritidou, zánětlivými

onemocněními plic a gastrointestinálního traktu, poruchami respiračního traktu jako je reverzibilní obstrukce dýchacích cest, chronické astma a bronchitida (viz např. R. G. Pertwee, Curr. Med. Chem. 6 (8), (1999), 635).

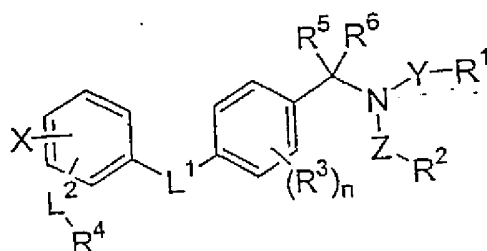
5 Podle údajů v literatuře byly vyvinuty různé sloučeniny interagující s receptory CB2 a/nebo které mají mj. protizánětlivou aktivitu související s kanabinoidními receptory, viz např. US patenty No. 5,338,753, 5,462,960, 5,532,237, 5,925,768, 5,948,777, 5,990,170, 6,013,648 a 6,017,919.

10

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin vzorce I:

15



nebo jejich prekurzorů, farmaceuticky přijatelných solí, solvátů nebo stereoisomerů sloučenin nebo uvedených prekurzorů, kde:

20 R^1 znamená atom vodíku, alkyl, halogen C_1 - C_6 alkyl, cykloalkyl, cykloalkylNH-, arylalkyl, heterocykloalkyl, heteroaryl, $N(R^2)_2$, nebo NR^2 aryl, nesubstituovaný aryl nebo aryl substituovaný 1 až 3 skupinami X;

R^2 je při každém výskytu stejná nebo různá a je nezávisle zvolena ze skupiny atom vodíku nebo C_1 - C_6 alkyl;

25 R^3 znamená atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, Cl, F, CF_3 , OCF_2H , OCF_3 , OH nebo C_1 - C_6 alkoxy;

R^4 znamená atom vodíku, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, cykloalkyl, alkenyl, aryl, benzyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylNH-,

heteroarylNH-, cykloalkylNH-, $N(R^2)_2$, nebo NR^2 aryl, kde uvedené skupiny alkyl, alkoxy, cykloalkyl, alkenyl, fenyl nebo heteroaryl jsou popřípadě substituovány 1 až 3 skupinami X;

R^5 znamená atom vodíku nebo C_1 - C_6 alkyl;

5 R^6 znamená atom vodíku nebo C_1 - C_6 alkyl; nebo

R^5 a R^6 společně s atomem uhlíku tvoří karbonylovou skupinu;

L^1 je C_1 - C_6 alkylen, C_2 - C_6 alkenylen, $C(R^2)_2$, , $-CHOR^2$ -,

10 NOR^5 -, $-SO_2$ -, $-SO$ -, $-S$ -, $-O$ -, $-NR^2$ -, $-C(O)NR^2$ -, $-NR^2C(O)$ -, $-CHCF_3$ - nebo $-CF_2$ -;

L^2 znamená kovalentní vazbu, C_1 - C_6 alkylen, $-C(R^2)_2$ -, ,

$-CHOR_2$ -, $-C(R^2)OH$, NOR^5 -, $-SO_2$ -, $-NR^2SO_2$ -, $-SO$ -, $-S$ -, $-O$ -, $-SO_2NR^2$ -, $-N(R^2)$ -, $-C(O)NR^2$ - nebo $-NR^2C(O)$ -;

15 X může být stejná nebo různá, a je nezávisle zvolena ze skupiny H, halogen, CF_3 , CN, OCF_2H , OCF_2CF_3 , OCF_3 , OR^2 , C_1 - C_6 alkyl, cykloalkyl, cykloalkoxy, C_1 - C_6 alkoxy, alkoxy C_1 - C_6 alkoxy, O-cykloalkyl, cykloalkylamino, cykloalkylalkoxy, heteroalkyl, $-OSO_2R^2$, $-COOR^2$, $-CON(R^2)_2$, NHR^2 , arylNH-, $N(R^2)_2$, nebo NR^2 aryl;

20 Y znamená kovalentní vazbu, $-CH_2$ -, $-SO_2$ - nebo  ;

Z znamená kovalentní vazbu, $-CH_2$ -, $-SO_2$ - nebo  ; nebo

25 Y, R^1 , Z a R^2 mohou s atomem dusíku tvořit heterocykloalkyl; s podmínkou, že jestliže Y znamená kovalentní vazbu, R^1 nemůže tvořit vazbu N-N s atomem dusíku; a

n znamená celé číslo 0 až 4.

Ligandy kanabinoidního receptoru podle předkládaného vynálezu mají protizánětlivé účinky a/nebo imunomodulační účinky a jsou použitelné při léčení různých stavů, jako je například kožní lymfom T-buněk, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, roztroušená skleróza, glaukom, diabetes, osteoporóza, renální ischemie, infarkt myokardu, mozková mrtvice, mozková ischemie, nefritida, hepatitida, glomerulonefritida, kryptogenní fibrózující alveolitida, lupénka, atopická dermatitida, vaskulitida, alergie, sezónní alergická rýma, Crohnova nemoc, zánětlivé onemocnění střeva, reverzibilní obstrukce dýchacích cest, syndrom dechové nedostatečnosti dospělých, astma, chronické obstruktivní plicní onemocnění (COPD) nebo bronchitida. Předpokládá se, že sloučenina podle předkládaného vynálezu může být použitelná při léčení více než jednoho z výše uvedených onemocnění.

Sloučenina podle předkládaného vynálezu může být podávána společně nebo použita v kombinaci s antirevmatickými léčivy ovlivňujícími onemocnění (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDS) jako je methotrexát, azathioprinleflunomid, penicilamin, soli zlata, mykofenolátmofetil, cyklofosfamid a jiná podobná léčiva. Sloučeniny podle vynálezu mohou být také podávány společně nebo používány v kombinaci s látkami NSAID jako je piroxikam, naproxen, indomethacin, ibuprofen apod.; selektivními inhibitory COX-2 jako je Vioxx® a Celebrex®; inhibitory COX-1 jako je Feldene; imunosupresivními látkami jako jsou steroidy, cyklosporin, takrolimus, rapamycin, muromonab-CD3 (OKT3), basiliximab apod.; látky modifikující biologickou odpověď (biological response modifiers, BRM) jako je Enbrel, Remicade, antagonisté IL-1, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, antiadhezní molekuly apod.; a jiné protizánětlivé látky jako jsou inhibitory p38 kinázy, inhibitory PDE4, inhibitory TACE, látky s antagonistickými účinky na chemokinový receptor, Thalidomide a další inhibitory produkce prozánětlivých cytokinů s malými molekulami. Mohou být také podávány společně nebo používány v kombinaci

s antagonisty H1 jako je Claritin, Clarinex, Zyrtec, Allegra, Benadryl a jinými antagonisty H1. Jiná léčiva, se kterými mohou být sloučeniny podle vynálezu společně podávány, nebo se kterými mohou být používány v kombinaci, zahrnují Anaprox, Arava, Arthrotec, Azulfidin, Aspirin, Cataflam, Celeston Soluspan, Clinoril, Corton Acetát, Cuprimin, Daypro, Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid, Naprosyn, Gengraf, Hydrocorton, Imuran, Indocin, Lodin, Motrin, Myochrysin, Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis, Oruvail, Pediapred, Plaquenil, Prelon, Relafen, Solu-Medrol, Tolectin, Trilisát a Volataren. Jsou zahrnuty jakékoli formulace výše uvedených léčiv.

Pro léčení roztroušené sklerózy mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány společně nebo používány v kombinaci s léčivy Avonx, Betaseron, Rebif a Copaxon. Jsou zahrnuty jakékoli formulace výše uvedených léčiv.

Pro léčení lupénky mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány společně nebo používány v kombinaci s látkami jako jsou steroidy, methotrexát, cyklosporin, Xanelin, Amivere, analogy vitamínu D, retinoidy s místním účinkem, sloučeniny působící proti TNF- α a jinými léčivy používanými pro léčení těchto stavů. Jsou zahrnuty jakékoli formulace výše uvedených léčiv.

Pro léčení astmatu mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány společně nebo používány v kombinaci s léčivy jako je Singular, Accolate, Albuterol a jinými léčivy indikovanými pro toto onemocnění. Jsou zahrnuty jakékoli formulace výše uvedených léčiv.

Pro léčení zánětlivých onemocnění střev nebo Crohnovy nemoci mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány společně nebo používány v kombinaci s látkami jako sulfasalazin, budesonid, mesalamin a jinými léčivy indikovanými pro tato onemocnění. Jsou zahrnuty jakékoli formulace výše uvedených léčiv.

V dalším provedení se vynález týká farmaceutického prostředku s obsahem terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce I ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

5 Podrobný popis vynálezu

Pokud není definováno jinak, v popisu a nárocích platí následující definice.

Jestliže se jakákoli proměnná (např. R^2) vyskytuje v kterékoli složce více než jednou, její definice při každém výskytu je nezávislá na její definici při každém dalším výskytu. Jsou přípustné také kombinace substituentů a/nebo proměnných, pokud tyto kombinace poskytnou stabilní sloučeniny.

„Alkyl“ znamená přímé nebo rozvětvené alkylové řetězce obsahující 1 až 12 atomů uhlíku. Tento termín zahrnuje i jejich isomery, jako je isopropyl, isobutyl, sek-butyl, atd.

„Haloalkyl“ znamená alkyl obsahující 1 nebo více atomů halogenu.

„Heteroalkyl“ znamená přímý nebo rozvětvený alkylový řetězec složený z 1 až 12 atomů uhlíku a jednoho nebo více heteroatomů nezávisle zvolených ze skupiny N, O a S.

„Cykloalkyl“, jak se zde používá, znamená alifatický kruhový systém obsahující 3 až 10 atomů uhlíku a 1 až 3 kruhy, včetně bez omezení skupin cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, norbornyl a adamantyl.

„Heterocykloalkyl“ znamená cykloalkyl obsahující jeden nebo více heteroatomů.

„Aryl“ znamená aromatický monocyklický nebo vícecyklický kruhový systém obsahující 6 až 14 atomů uhlíku. Neomezující příklady zahrnují fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl a indanyl.

„Arylalkyl“ znamená skupinu, ve které jsou skupiny aryl a alkyl jak popsáno výše. Neomezující příklady vhodných arylalkylových skupin zahrnují benzyl, 2-fenethyl a naftalenylmethyl. Vazba na výchozí skupinu je prostřednictvím alkylové skupiny.

5 „Heteroaryl“ znamená jednokruhovou nebo s benzenovým kruhem fuzovanou heteroaromatickou skupinu obsahující 5 až 10 atomů zahrnujících 1 až 9 atomů uhlíku a jeden nebo více heteroatomů nezávisle zvolených ze skupiny N, O a S. Zahrnuty jsou také N-oxidy kruhových atomů dusíku, stejně jako sloučeniny, ve
10 kterých je atom dusíku kruhu substituován C₁-C₆ alkylovou skupinou za poskytnutí kvarterního aminu. Příklady jednokruhových heteroarylových skupin jsou pyridyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyridazinyl a triazolyl.
15 Příklady s benzenovým kruhem fuzovaných heteroarylových skupin jsou indolyl, chinolyl, isochinolyl, phthalazinyl, benzothienyl (tj. thionafthenyl), benzimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl a benzofurazanyl. Uvažovány jsou také všechny polohové isomery, např. 2-pyridyl, 3-pyridyl a 4-pyridyl.

20 „Alkoxy“ znamená alkylový radikál navázaný přes atom kyslíku, tj. skupiny alkoxy obsahující 1 až 9 atomů uhlíku.

„Alkenyl“ znamená přímé nebo rozvětvené řetězce atomů uhlíku obsahující jednu nebo více dvojných vazeb v řetězci, které mohou být konjugované nebo nekonjugované.

25 „Oxim“ znamená skupinu obsahující radikál CH(:NOH).

„Halogen“, „halogenovaný“ nebo „halo“ znamená atomy fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Termín „prekurzor“, jak se zde používá, znamená sloučeniny, které se in vivo rychle transformují na rodičovskou sloučeninu výše
30 uvedeného vzorce, např. hydrolýzou v krvi. Podrobná diskuse se uvádí

v T. Higuchi a V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, a v Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, kde obě tyto publikace se
5 zařazují odkazem.

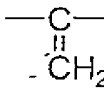
Propojovací skupiny jako jsou L^1 , L^2 , Y a Z jsou dvojvazné.

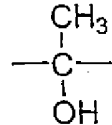
Ve výhodné skupině sloučenin vzorce I

L^1 je $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, , $-\text{C}=\text{NOR}^2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,

10

$-\text{CHOH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{S}=\text{O}$;

L^2 znamená $-\text{SO}_2-$, , $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, ,

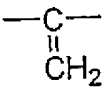
15 $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$ nebo ;

R^1 znamená atom vodíku, $-\text{CH}_3\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}_3\text{H}_7$, $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHC}_4\text{H}_9$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, thiofenyl, morfolinyl, cyklopropanyl, benzyl, naftyl, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NHfenyl, 3,5-difluorfenyl, fenyl, N-cyklopentyl nebo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

20 R^2 znamená atom vodíku nebo CH_3 ;

R^4 znamená furanyl, pyridyl, pyrimidyl, thiofenyl, chinolyl, t-butoxy, alkoxy, cyklohexyl, fenyl, tolyl, C_3H_7 , dimethylpyrimidyl, trifluormethoxyfenyl, morfolinylfenyl nebo CH_3 ; s podmínkou, že jestliže skupina R^4 je t-butoxy, L^2 musí být

25

, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ nebo , kde všechny

výše uvedené skupiny jsou popřípadě substituované jedním až třemi

substituenty, které jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny X;

R^5 a R^6 jsou nezávisle H nebo CH_3 ;

X znamená atom vodíku, Cl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H , CH_3
5 nebo C_1 - C_6 cykloalkyl;

Y je $-SO_2$ nebo  ;

Z znamená kovalentní vazbu; nebo

R^1 , Y, R^2 a Z společně s atomem dusíku tvoří skupinu morfolinyl.

10 Ve výhodnějším provedení vynálezu

L^1 je $-SO_2-$ nebo $-CH_2-$;

L^2 je $-SO_2-$;

R^1 je CH_3 nebo CF_3 ; a

R^4 je fenyl, pyrimidyl nebo pyridyl, kde uvedené skupiny fenyl,
15 pyrimidyl nebo pyridyl jsou popřípadě substituované jedním až třemi
substituenty nezávisle zvolenými ze skupiny C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy,
OH, CF_3 a halogen.

Výhodněji je skupina fenyl substituovaná skupinou OCH_3 nebo
atomem halogenu zvoleným z fluoru a chloru.

20 Sloučeniny podle vynálezu mohou obsahovat alespoň jeden
asymetrický atom uhlíku a proto jsou do rámce vynálezu zahrnuty
všechny isomery, včetně diastereomerů a rotačních isomerů. Vynález
zahrnuje isomery (+) a (-) jak v čisté formě, tak i ve formě směsi,
včetně racemických směsí. Isomery se mohou připravovat běžnými
25 způsoby, buď reakcí popřípadě čistých nebo popřípadě obohacených
výchozích látek, nebo rozdělením isomerů sloučeniny vzorce I.
Odborníkům v oboru bude zřejmé, že pro sloučeniny vzorce I může být
jeden isomer farmakologicky účinnější než jiné isomery.

Sloučeniny vzorce I mohou existovat v nesolvatovaných a solvatovaných formách, včetně hydratovaných forem. Obecně jsou solvatované formy s farmaceuticky přijatelnými solventy jako je voda, ethanol apod., ekvivalentní pro účely vynálezu nesolvatovaným formám.

Sloučeniny podle vynálezu obsahující bazickou skupinu mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli s organickými a anorganickými kyselinami. Příklady vhodných kyselin pro tvorbu soli jsou kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citronová, šťavelová, malonová, salicylová, jablečná, fumarová, jantarová, askorbová, maleinová, methansulfonová a jiné minerální a karboxylové kyseliny dobře známé odborníkům v oboru. Sůl se připravuje uvedením volné báze do styku s dostatečným množstvím požadované kyseliny za vytvoření soli. Forma volné báze může být regenerována zpracováním soli vhodným zředěným vodným roztokem báze, jako je zředěný vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného. Forma volné báze se poněkud liší od odpovídající solné formy v některých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale pro účely vynálezu je sůl jinak ekvivalentní odpovídajícím formám volné báze.

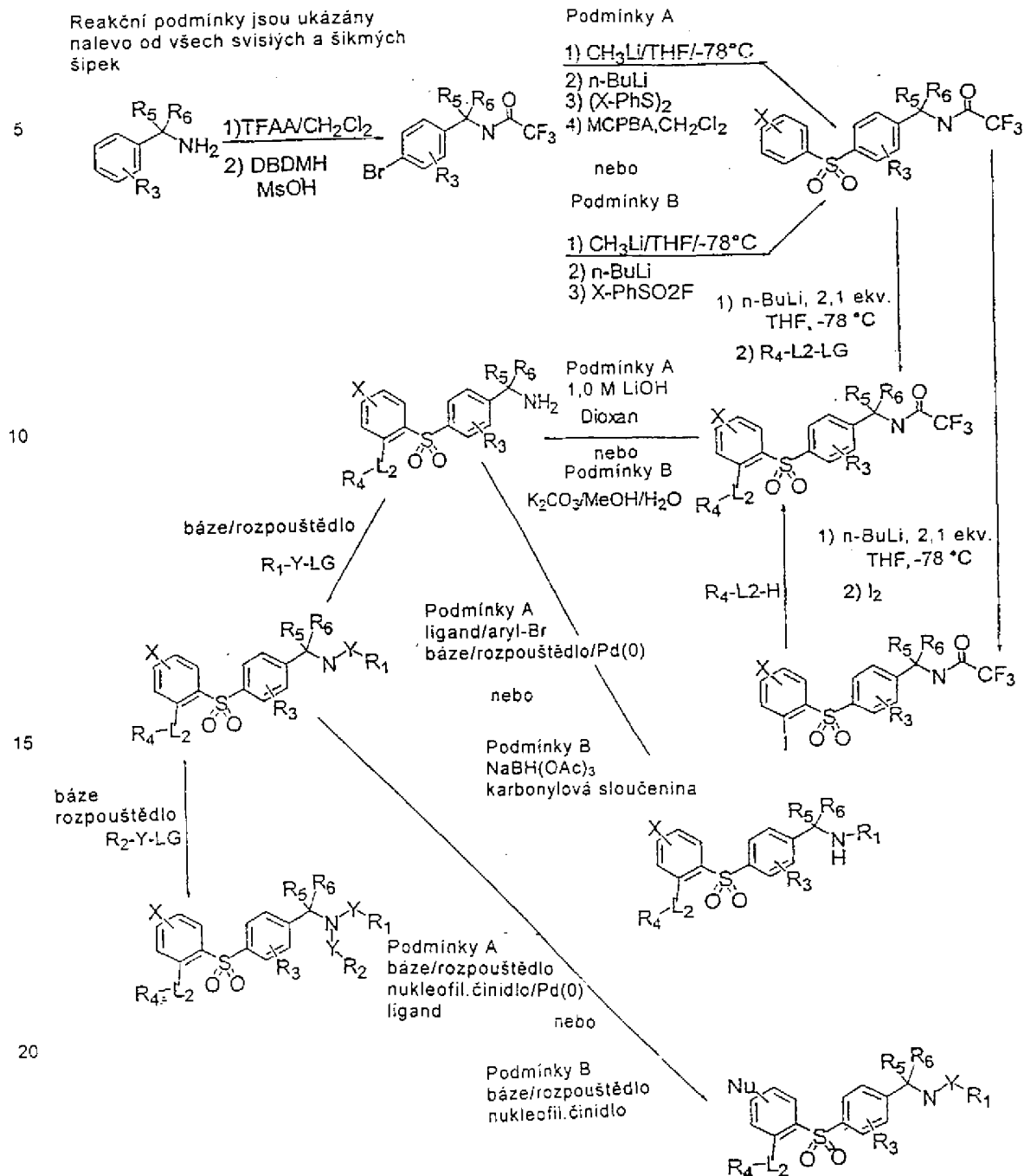
Některé sloučeniny podle vynálezu jsou kyselé (např. sloučeniny, kde skupina R^2 je vodík kovalentně navázaný na atom dusíku). Kyselé sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli s organickými a anorganickými bázemi. Příklady takových solí jsou soli se sodíkem, draslíkem, vápníkem, hořčíkem, zinkem, lithiem, zlatem a stříbrem. Zahrnuty jsou také soli vytvořené s farmaceuticky přijatelnými aminy jako je amoniak, alkylaminy, hydroxyalkylaminy, N-methylglukamin, piperaziny a jiné aminy.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se obecně připravují způsoby známými v oboru, např. dále popisovanými způsoby.

Ve schématech a postupech se používají následující zkratky: n-butyllithium (n-BuLi), dibromdimethylhydantoin (DBDMH), diisopropylethylamin (DIPEA), diethylether (Et₂O), dimethylacetamid (DMA), dimethylsulfoxid (DMSO), hydrochlorid 1-(3-
5 -dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI), ethanol (EtOH), ethylacetát (EtOAc), 2-propanol (IPA), hexamethyldisilazid lithný (LHMDS), kyselina m-chlorperoxybenzoová (MCPBA), kyselina methansulfonová (MsOH), methansulfonylchlorid (MsCl), N-jodsukcinamid (NIS), preparativní chromatografie na tenké vrstvě na
10 deskách Merck (PTLC), fenylo (Ph), pyridiniumchlorchromát (PCC), pyridin (Py), anhydrid kyseliny trifluoroctové (TFAA), anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (TfsO), tetrahydrofuran (THF), chromatografie na silikagelu (sgc), chromatografie na tenké vrstvě (TLC), nasycený vodný roztok chloridu sodného (roztok soli).

Obecné schéma I

Příprava arylbissulfonových sloučenin



Popis reakcí - obecné schéma I

V kroku 1 se anhydrid kyseliny trifluoroctové rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid a ponechá se

25

reagovat s benzylaminem při teplotě laboratoře 1 - 5 h. Přidá se MsOH (2 ekv.) a potom se přidá DBDMH a reakční směs se míchá přes noc při teplotě laboratoře a potom se zpracuje vodou. Surový produkt se rekrystalizuje ze směsi Et₂O a hexanů nebo se čistí chromatograficky.

V kroku 2 se produkt z kroku 1 rozpustí v THF, ochladí v lázni suchý led/IPA a zpracuje se působením methyllithia a potom n-BuLi. Výsledný dianiont se může zachytit sulfonylfluoridem nebo disulfidem. Jestliže se jako zachytávací činidlo používá disulfid, výsledný produkt se oxidaže MCPBA v CH₂Cl₂ při teplotě laboratoře 1 - 6 h. Produkt se může čistit chromatograficky nebo krystalizací.

V kroku 3 se produkt z kroku 2 rozpustí v THF a zpracuje se n-BuLi při -78 °C za vytvoření dianiontu, který se zachytí vhodným elektrofilním činidlem.

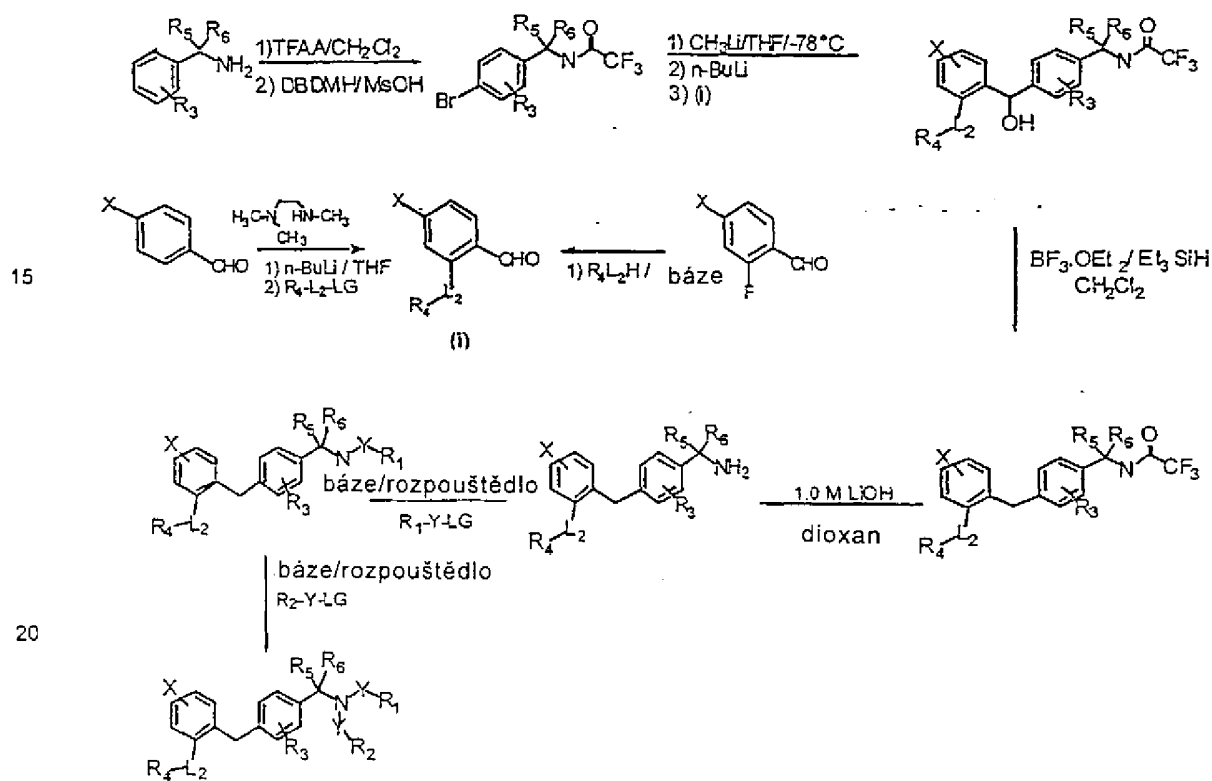
Alternativně se v kroku 3 rozpustí produkt z kroku 2 v THF, zpracuje působením nBuLi při -78 °C za vytvoření dianiontu, který se zachytí jodem za poskytnutí jodem substituovaného produktu. Tento produkt může být čištěn chromatografií na koloně slikagelu nebo krystalizací. Jodovaný produkt může být převeden na podobný produkt nukleofilní aromatickou substitucí různými nukleofilními činidly včetně aminů, alkoholů a thiolů.

V kroku 4 se produkt z kroku 3 rozpustí ve vhodném rozpouštědle jako je dioxan, ethanol, methanol nebo THF a přidá se hydroxid nebo uhličitán alkalického kovu jako je hydroxid lithný nebo uhličitán draselný buď jako vodný roztok nebo ve formě pevné látky. Reakční směs se míchá při teplotě laboratoře 0,5 - 24 h. Produkt může být čištěn chromatografií na koloně silikagelu nebo krystalizací.

V kroku 5 se rozpustí produkt z kroku 4 spolu s terciární aminovou bází ve vhodném rozpouštědle jako je CH₂Cl₂ nebo dioxan, při teplotě laboratoře, směs se ochladí a přidá se vhodné elektrofilní činidlo. Reakční směs se míchá při teplotě mezi -78 °C a 100 °C 0,5

V kroku 6 se produkt z kroku 5 rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle jako je THF nebo CH_2Cl_2 a zpracuje vhodnou bází jako je NaH nebo triethylamin. Přidá se elektrofilní činidlo a reakční směs se míchá mezi 0 °C a 100 °C 0,5 až 48 h. Produkt se může čistit chromatografií na koloně slikagelu nebo krystalizací.

10 Příprava sloučenin navázaných přes methylenovou skupinu



25 V kroku 1 se anhydrid kyseliny trifluoroctové rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid a zpracuje se benzylaminem při teplotě laboratoře, potom míchá 1 - 5 h. Přidá se kyselina methansulfonová (2 ekv.) a potom dibromdimethylhydantoin a

reakční směs se míchá přes noc při laboratorní teplotě a zpracuje se vodou. Produkt se může čistit chromatografií nebo krystalizací.

V kroku 2 se produkt z kroku 1 rozpustí v THF, ochladí v lázni suchý led/aceton ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) a zpracuje methyllithiem, potom n-BuLi.
5 Dianiont se potom zpracuje roztokem THF obsahujícím aldehyd (i). Získaná směs se ohřeje na laboratorní teplotu a míchá 10 h. Produkt se čistí chromatograficky.

V kroku 3 se alkoholový produkt z kroku 2 rozpustí v methylenchloridu a zpracuje se desetinásobným nadbytkem
10 triethylsilanu a potom mírným nadbytkem etherátu fluoridu boritého. Získaná směs se míchá při teplotě laboratoře 4 h a čistí chromatografií.

V kroku 4 se produkt z kroku 3 rozpustí ve vhodném rozpouštědle jako je dioxan, ethanol, nebo THF a přidá se hydroxid
15 alkalického kovu jako je hydroxid lithný buď jako vodný roztok nebo jako pevná látka. Reakční směs se míchá při laboratorní teplotě po dobu 0,5 - 24 h.

V kroku 5 se produkt z kroku 4 rozpustí ve směsi vhodného inertního rozpouštědla jako je CH_2Cl_2 nebo dioxan a terciární aminové
20 báze a přidá se vhodné elektrofilní činidlo. Reakční směs se míchá mezi $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0,5 až 48 h.

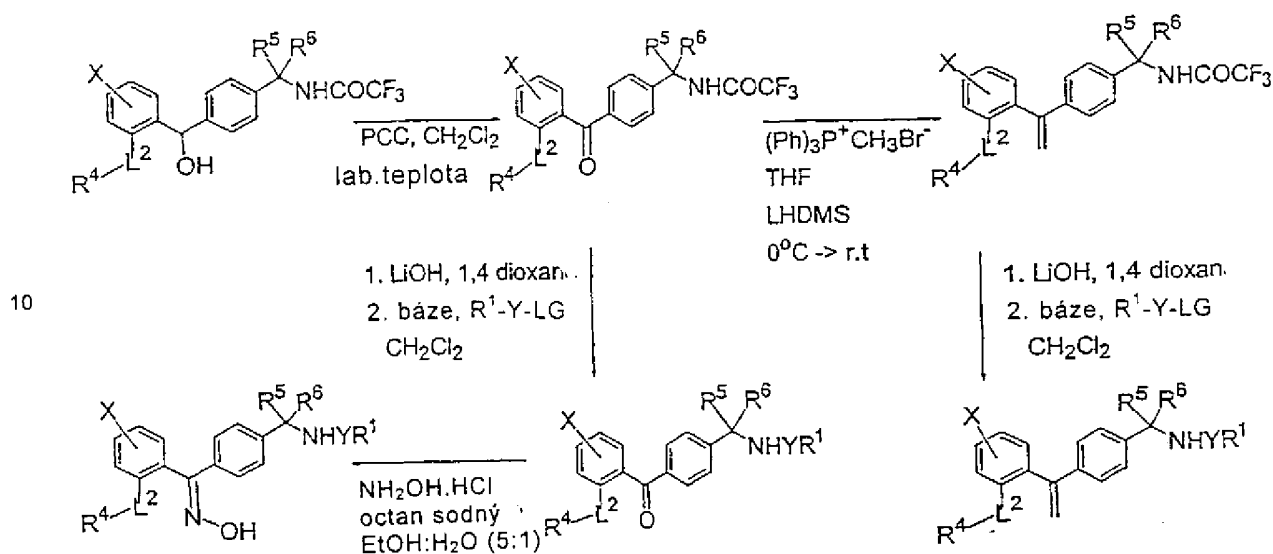
V kroku 6 se produkt z kroku 5 rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle jako je THF nebo CH_2Cl_2 a zpracuje vhodnou bází jako je NaH nebo triethylamin. Přidá se elektrofilní činidlo a reakční směs se
25 míchá mezi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0,5 až 48 h.

Aldehyd (i) použitý v kroku 2 byl připraven jedním ze dvou následujících postupů: 1) Prostorově selektivní ortholithiace 4-substituovaného benzaldehydu a ukončení reakce substituovaným
fenyldisulfidem s následnou oxidací kyselinou
30 metachlorperoxybenzoovou na sulfon. 2) Odstranění fluoridu pomocí

báze ze sloučeniny orthofluorbenzaldehydu použitím thiofenolu, fenolu, nebo anilinu.

Obecné schéma II

5 Příprava ketonu a sloučenin navázaných přes olefin

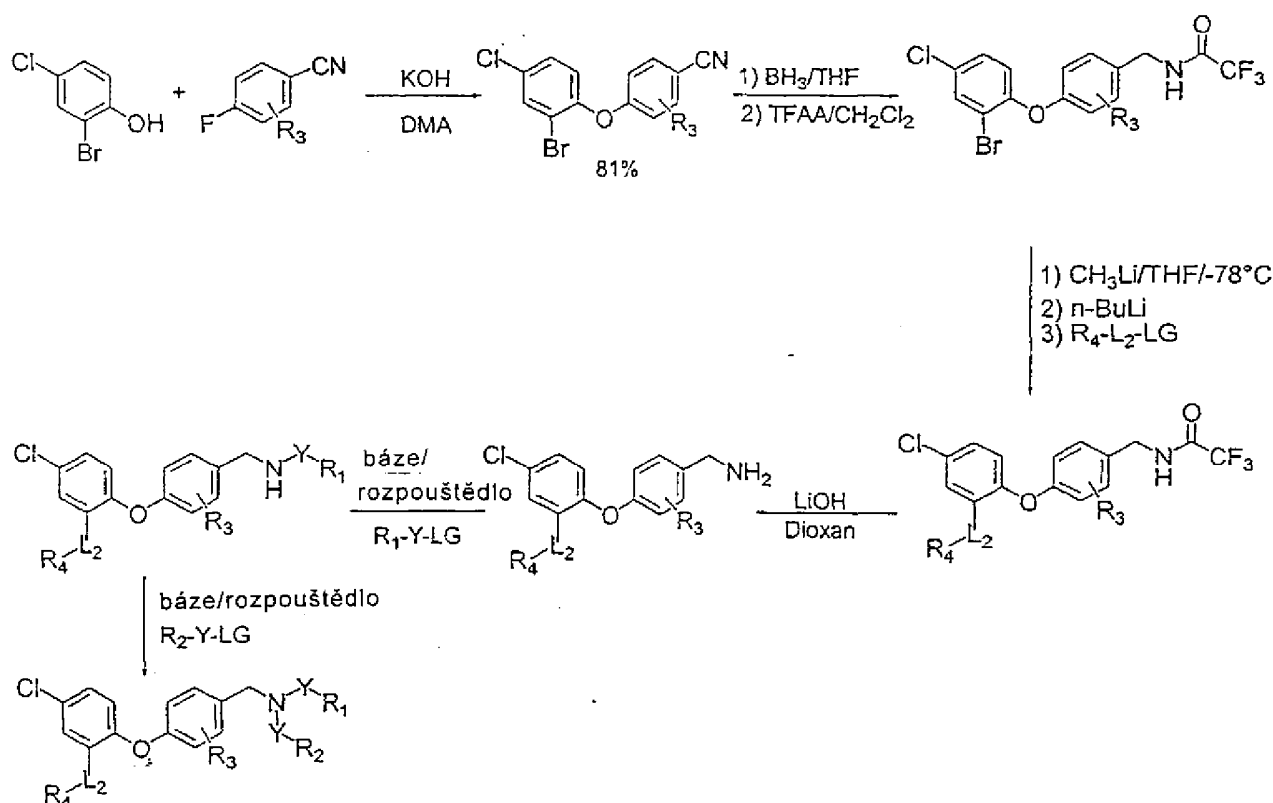


15 Popis reakcí - obecné schéma III

V kroku 1 se sekundární alkohol, tedy produkt z kroku 2 ve schématu II oxiduje PCC ve vhodném inertním rozpouštědle jako je CH₂Cl₂ na karbonyl mícháním při laboratorní teplotě po dobu 18 h. V kroku 2 se zpracuje keton působením ylidu získaného zpracováním sušeného methyltrifenylfosfoniumbromidu báží, za poskytnutí

20 exomethylenového produktu. V kroku 3 se může hydrolyzovat trifluoracetamidová skupina báží a může se ponechat reagovat s různými acylačními, sulfonylačními, alkylačními nebo jinými elektrofilními činidly.

25 Ketonový produkt se může zpracovat hydroxylaminhydrochloridem v pyridinu a zahřívát na 80 °C 24 h. Směs se potom ochladí na laboratorní teplotu a rozpouštědlo odstraní za sníženého tlaku. Po zpracování a čištění se získá oxim.

Obecné schéma IVPříprava sloučenin navázaných přes kyslíkPopis reakcí - obecné schéma IV

V kroku se 1,2-brom-4-chlorfenol a 4-fluorbenzonitril rozpustí v polárním aprotickém rozpouštědle jako je DMA v přítomnosti vhodné báze jako je hydroxid draselný. Reakční směs se zahřívá 0,5 - 7 dnů. Výhodné teploty jsou vyšší než 60°C . Reakční směs se zředí vhodným extrakčním rozpouštědlem jako je diethylether a promyje vodou. Rozpouštědla se odstraní a produkt se čistí chromatografií na silikagelu.

V kroku 2 se produkt z kroku 1 rozpustí v roztoku diboranu v THF. Reakční směs se míchá za varu pod zpětným chladičem 1 - 24 h a potom se reakce ukončí vodou a rozdělí mezi EtOAc a vodný

roztok NaOH. Rozpouštědla se odstraní a produkt se čistí vytvořením HCl soli v diethyletheru.

V kroku 3 se produkt z kroku 2 suspenduje v CH_2Cl_2 a přidá se vhodná báze jako je triethylamin. Reakční směs se ochladí a přidá se
5 TFAA. Reakční směs se míchá 0,5 až 8 h a potom zpracuje vodou. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu.

V kroku 4 se produkt z kroku 3 rozpustí v THF a zpracuje methyllithiem a potom n-BuLi při -78°C za vytvoření dianiontu, který se váže vhodným elektrofilním činidlem. Reakce se ukončí vhodným
10 zdrojem protonů jako je vodný roztok NH_4Cl nebo fosfátový pufr a potom se extrahuje EtOAc. Produkt se může čistit chromatografií na koloně silikagelu nebo krystalizací.

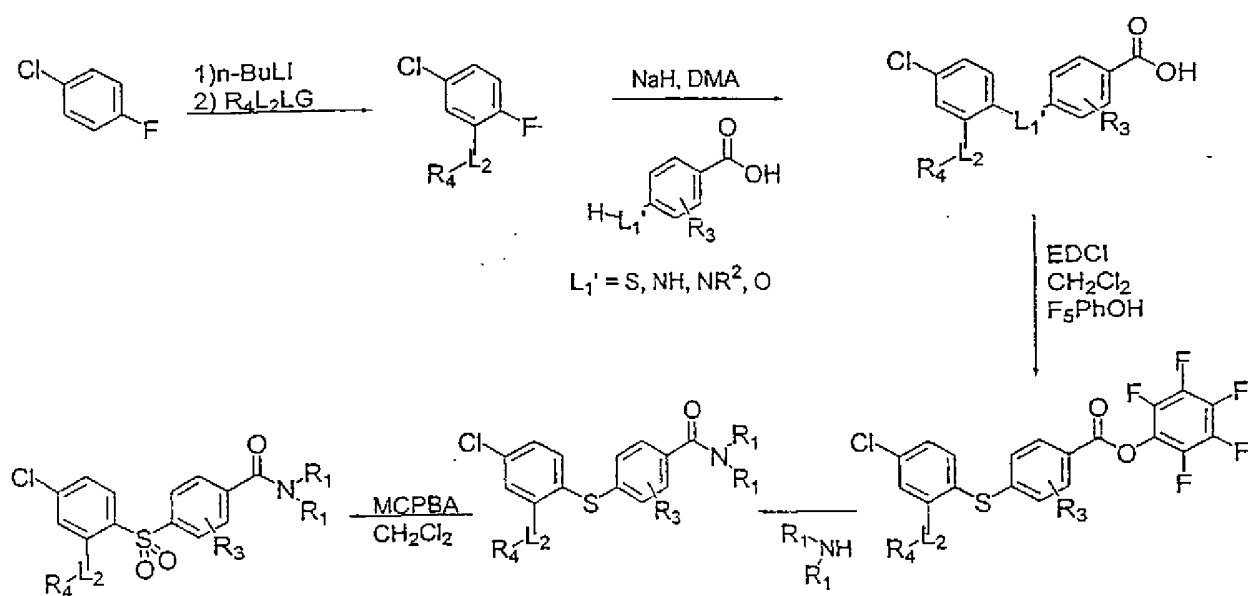
V kroku 5 se produkt z kroku 4 rozpustí ve vhodném rozpouštědle jako je dioxan, ethanol, nebo THF a přidá se hydroxid
15 alkalického kovu jako je hydroxid lithný ve formě vodného roztoku nebo pevné látky. Reakční směs se míchá při laboratorní teplotě po dobu 0,5 - 24 h.

V kroku 6 se produkt z kroku 5 rozpustí ve směsi vhodného inertního rozpouštědla jako je CH_2Cl_2 nebo dioxan a přidá se terciární
20 aminová báze a vhodné elektrofilní činidlo. Reakční směs se míchá mezi -78°C a 100°C po dobu 0,5 až 48 h.

V kroku 7 se produkt z kroku 6 rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle jako je THF nebo CH_2Cl_2 a zpracuje působením vhodné
25 báze jako je NaH nebo triethylamin. Přidá se elektrofilní činidlo a reakční směs se míchá při teplotě mezi 0°C a 100°C 0,5 až 48 h.

Obecné schéma V

Příprava amidových sloučenin



10

Popis reakcí - obecné schéma V

V kroku 1 se 1-chlor-4-fluorbenzen rozpustí v bezvodém THF a zpracuje $n\text{-BuLi}$ při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ za vytvoření aniontu, který se váže vhodným elektrofilním činidlem. Produkt se může čistit chromatografií na koloně slikagelu nebo krystalizací.

V kroku 2 se produkt z kroku 1 rozpustí ve vhodném polárním rozpouštědle jako je acetonitril nebo DMA. Přidá se benzoová kyselina obsahující nukleofilní skupinu jako je OH , NHR , nebo SH a přidají se dva nebo více ekvivalentů vhodné báze jako je hydroxid draselný nebo hydrid sodný. Reakční směs se může míchat 1 - 24 h při teplotách mezi $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $150\text{ }^\circ\text{C}$. Reakční směs se rozdělí mezi vodu a vhodné rozpouštědlo jako je EtOAc . Produkt se může čistit chromatografií na koloně slikagelu nebo krystalizací.

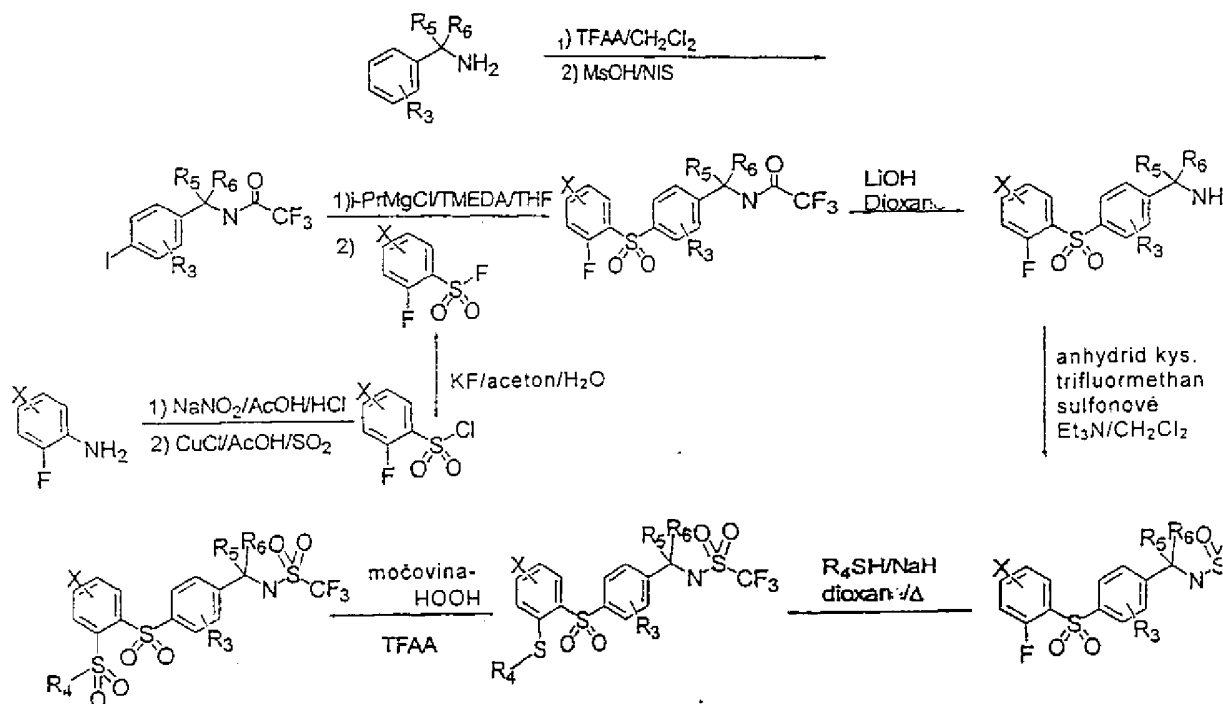
V kroku 3 se produkt z kroku 2 rozpustí v CH_2Cl_2 . Přidají se pentafluorfenol a EDCI . Reakční směs se míchá při laboratorní teplotě po dobu 0,5 - 24 h a potom rozdělí mezi vodu a CH_2Cl_2 . Rozpouštědla se odpaří. Produkt se může čistit chromatografií na koloně slikagelu nebo krystalizací.

V kroku 4 se produkt z kroku 3 rozpustí ve vhodném rozpouštědle jako je CH_2Cl_2 . Přidá se aminová báze jako je DIPEA nebo triethylamin a potom se přidá primární nebo sekundární amin. Reakční směs se může míchat 1 - 24 h při laboratorní teplotě. Reakční směs se potom zpracuje vodou a izoluje a produkt se čistí chromatografií na silikagelu.

V kroku 5, jestliže nukleofilní skupina v kroku 2 obsahuje oxidovatelnou funkční skupinu, se produkt z kroku 4 rozpustí ve vhodném rozpouštědle jako je CH_2Cl_2 a přidá se MCPBA. Reakční směs se může míchat 0,5 - 48 h a potom se rozdělí mezi vhodné rozpouštědlo jako je CH_2Cl_2 nebo EtOAc a vodný roztok báze jako je Na_2CO_3 . Rozpouštědlo se odpaří a produkt se čistí chromatografií na silikagelu.

15 Obecné schéma VI

Přidání/eliminace uhlíkatého kruhu



Popis reakcí - obecné schéma VI

V kroku 1 se anhydrid kyseliny trifluoroctové rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle jako je methylenchlorid a ponechá se reagovat s benzylaminem při laboratorní teplotě po dobu 1 - 5 h.

5 Přidá se methansulfonová kyselina (2 ekv) a potom N-jodsukcinamid. Reakční směs se míchá přes noc při laboratorní teplotě, potom se zpracuje vodou. Surový produkt se rekrystalizuje z isopropanolu a vody.

10 V kroku 2 se CuCl rozpustí v ledové kyselině octové. Baňka se ochladí na 0 °C a probublává se plynný SO₂ za míchání 40 min. V další baňce se rozpustí 2-fluor-4-chloranilin v ledové kyselině octové a koncentrované HCl. Získaný roztok se ochladí na 0 °C a zpracuje vodným roztokem NaNO₂. Reakční směs se míchá 30 min při 0 °C a obsah baňky se přidá do baňky obsahující roztok SO₂, čímž dojde k
15 prudkému vývoji plynu. Reakční směs se potom ponechá ohřát na laboratorní teplotu. Produkt se izoluje vlitím reakční směsi na rozdrcený led a potom se výsledná pevná látka odfiltruje.

V kroku 3 se produkt z kroku 2 rozpustí v acetonu. Přidá se vodný roztok KF (2 ekv.) a reakční směs se míchá 12 - 24 h při
20 laboratorní teplotě. Reakční směs se extrahuje vhodným rozpouštědlem jako je CH₂Cl₂ nebo Et₂O a rozpouštědlo se odstraní za poskytnutí produktu.

V kroku 4 se produkt z kroku 1 rozpustí v THF a přidá se TMEDA. Baňka se umístí v atmosféře dusíku a ochladí na 0 °C. Přidá
25 se roztok isopropylmagnesiumchloridu v THF a reakční směs se míchá 1 - 4 h. Výsledný roztok se přidá do baňky obsahující produkt z kroku 3, který byl ochlazen lázní ledu s vodou. Reakční směs se míchá 1 - 3 h. Reakce se ukončí vodným roztokem NH₄Cl a extrahuje EtOAc. Po odpaření rozpouštědla se surový produkt čistí chromatografií na
30 silikagelu.

V kroku 5 se produkt z kroku 4 rozpustí ve vhodném rozpouštědle jako je dioxan, ethanol, nebo THF a přidá se hydroxid alkalického kovu hydroxid lithný buď jako vodný roztok nebo jako pevná látka. Reakční směs se míchá při laboratorní teplotě po dobu
5 0,5 - 24 h. Produkt se může čistit chromatografií na koloně slikagelu nebo krystalizací.

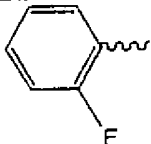
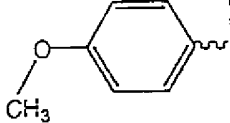
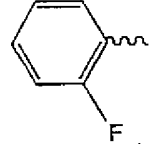
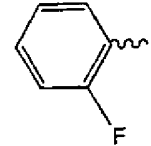
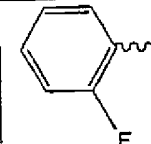
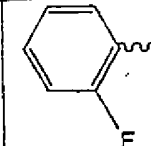
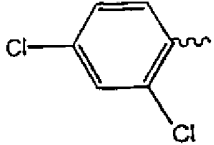
V kroku 6 se produkt z kroku 5 rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle jako je CH_2Cl_2 nebo acetonitril a přidá se terciární aminová báze a anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové. Reakční
10 směs se míchá při teplotě mezi $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a teplotou laboratoře 0,5 až 48 h. Produkt se může čistit chromatografií na koloně slikagelu nebo krystalizací.

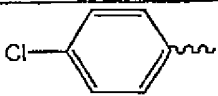
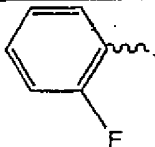
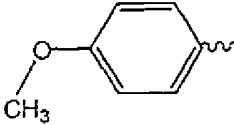
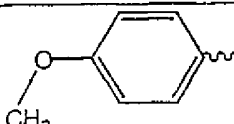
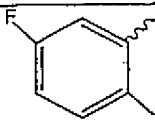
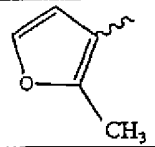
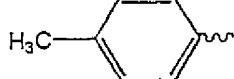
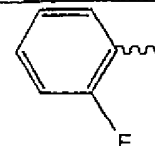
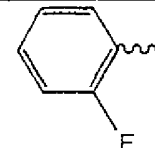
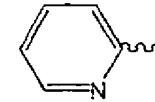
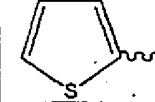
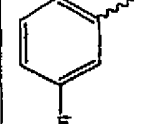
V kroku 7 se produkt z kroku 6 rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle jako je dioxan a přidá se thiol. Přidá se báze jako je
15 hydroxid sodný nebo NaHMDS a reakční směs se míchá při vhodné teplotě mezi $50\text{ }^\circ\text{C}$ a $100\text{ }^\circ\text{C}$ 4 - 24 h. Reakce se ukončí vodou a extrahuje vhodným rozpouštědlem. Rozpouštědla se odpaří a surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu.

V kroku 8 se produkt z kroku 7 rozpustí ve vhodném inertním rozpouštědle jako je CH_2Cl_2 . Přidá se Na_2HPO_4 a komplex močovina-
20 peroxid vodíku a potom se přidá TFAA. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem 4 - 16 h, potom rozdělí mezi vodu a CH_2Cl_2 . Rozpouštědla se odpaří a surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu.

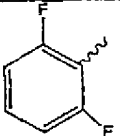
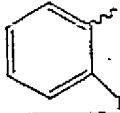
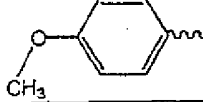
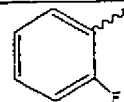
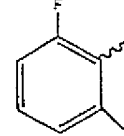
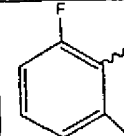
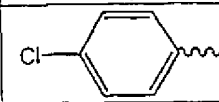
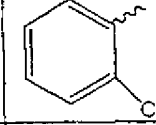
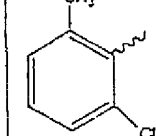
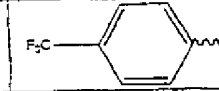
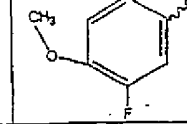
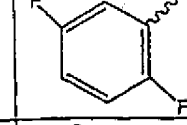
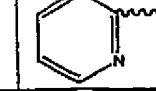
25 Odborníkům v oboru bude zřejmé, že se sloučeninami vzorce I se mohou provádět podobné reakce jako bylo popsáno ve výše uvedených schématech, pokud by za popisovaných reakčních podmínek nereagovaly přítomné substituenty. Výchozí látky pro výše uvedené postupy jsou buď komerčně dostupné, známé v oboru nebo
30 se připravují v oboru známými postupy. Příklady sloučenin vzorce I se uvádějí dále v tabulce I. CB znamená kovalentní vazbu.

Tabulka I

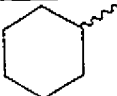
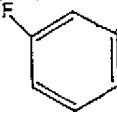
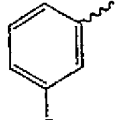
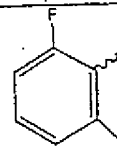
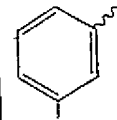
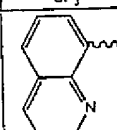
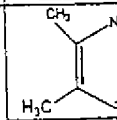
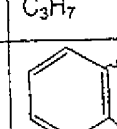
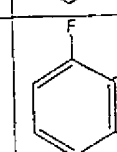
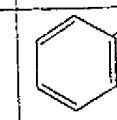
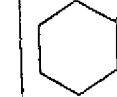
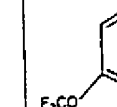
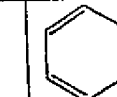
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
A	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
B	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
C	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₂ H	SO ₂	CB
D	CH ₃	H	H	t-butoxy	H	CH ₃	SO ₂	CO	OCH ₃	SO ₂	CB
E	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
F	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
G	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
H	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
I	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB

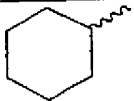
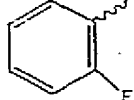
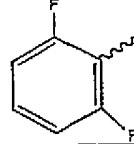
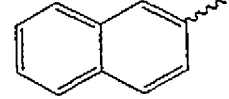
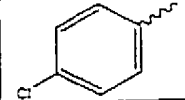
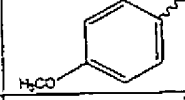
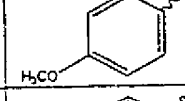
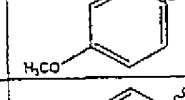
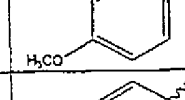
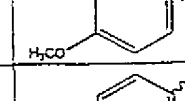
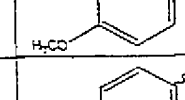
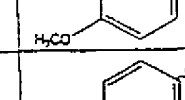
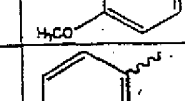
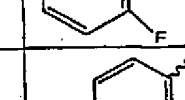
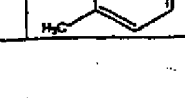
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
J	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
K	CH ₃	H	H	t-butoxy	H	CH ₃	SO ₂		OCF ₂ H	SO ₂	CB
L	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
M	CH ₃	H	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
N	CH ₃	H	H		H	H	CH ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
O	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
P	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
Q	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
R	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
S	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
T	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
U	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
V	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB

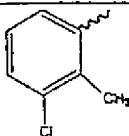
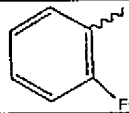
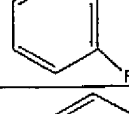
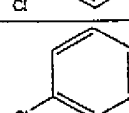
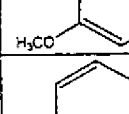
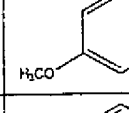
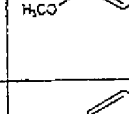
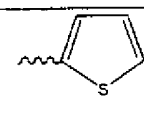
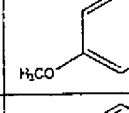
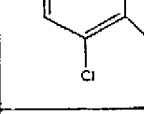
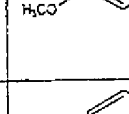
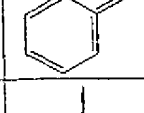
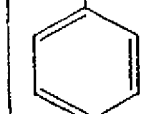
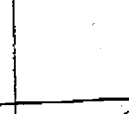
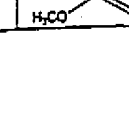
05.08.03

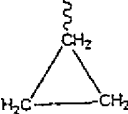
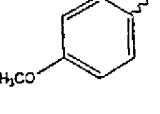
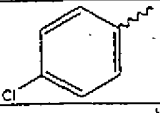
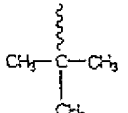
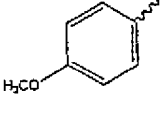
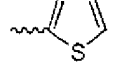
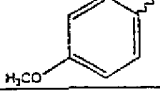
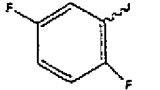
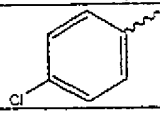
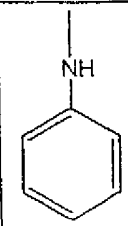
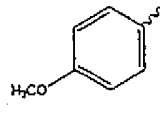
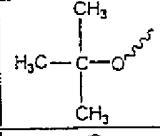
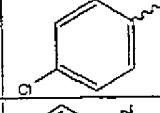
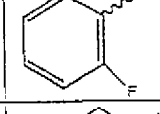
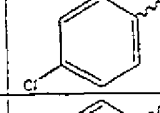
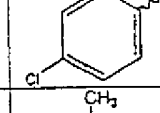
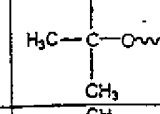
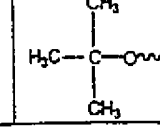
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
W	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
X	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
Y	C ₄ H ₉	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
Z	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
AA	CH ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
AB	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AC	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AE	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AF	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AG	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AI	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
AK	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AM	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AO	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB

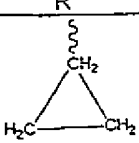
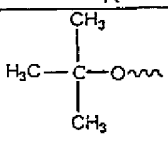
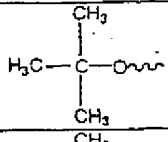
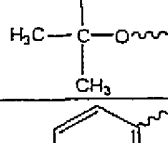
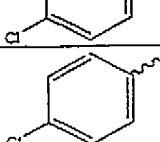
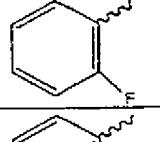
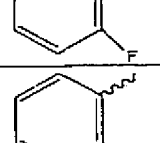
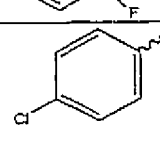
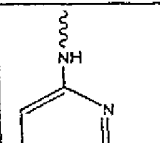
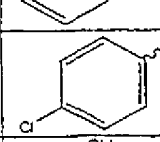
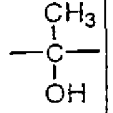
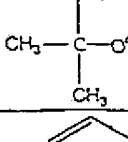
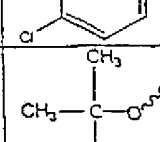
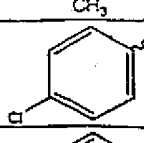
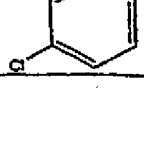
05.08.03

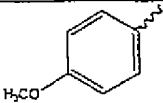
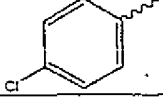
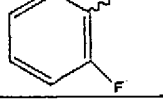
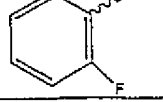
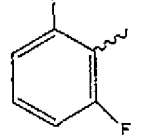
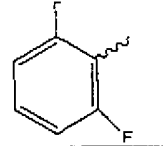
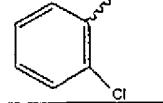
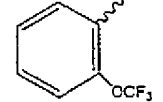
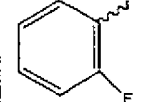
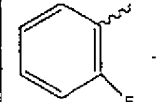
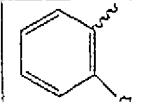
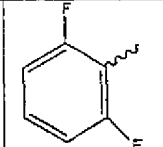
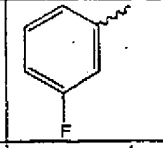
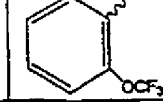
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
AQ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AR	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AS	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AT	N(CH ₃) ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AU	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AV	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AX	CH ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
AY	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$	CB
AZ	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
BA	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BB	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BC	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
BD	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

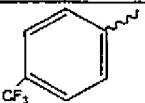
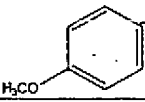
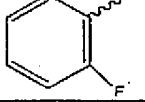
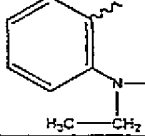
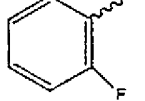
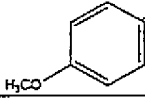
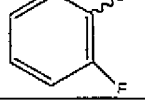
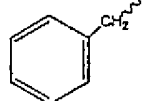
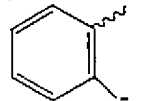
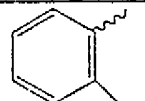
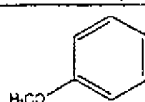
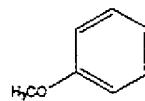
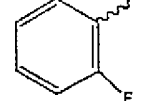
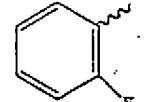
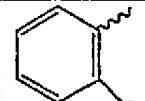
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
BG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BJ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BN	CF ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BO	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BP	NHC ₃ H ₇	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BR	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BS	CH ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BT	CH ₃	CH ₃	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BU	CH ₃	H	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BV	CH ₃	CH ₃	H		H	H	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
BX	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BY	CH ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
BZ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
CA	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB

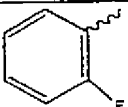
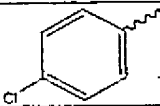
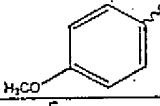
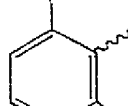
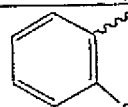
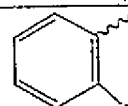
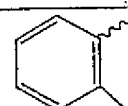
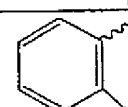
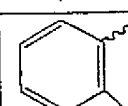
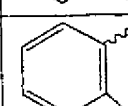
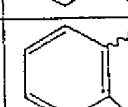
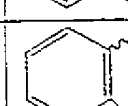
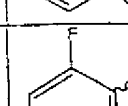
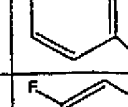
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
CB	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CH ₃	SO ₂	CB
CC	CF ₃	H	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	C=O	CB
CD	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
CE	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
CF	-CH(CH ₃) ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CG	NH ₂	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CH	C ₄ H ₉	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CI	-CHCF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CJ		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CK		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CL		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CM		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
CN	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB

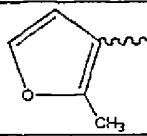
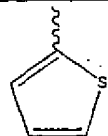
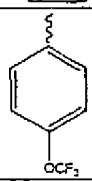
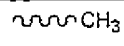
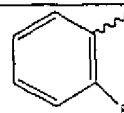
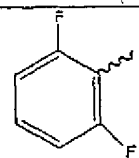
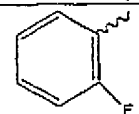
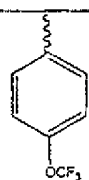
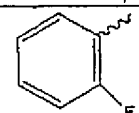
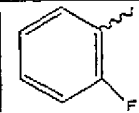
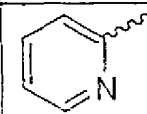
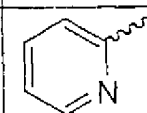
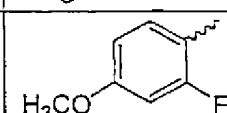
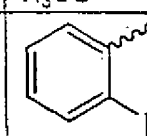
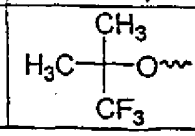
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
CO		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CP	C ₃ H ₇	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CQ		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CR		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CS	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	C=O	CB
CT	NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CU		H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
CV	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OH	C=O	CB
CW	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
CX	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
CZ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₂ H	C=O	CB
DA	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCF ₂ H	SO ₂	CB
DC	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	SO ₂	CB
DD	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	C=O	CB

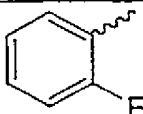
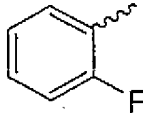
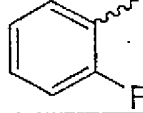
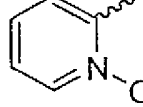
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
DE		H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	C=O	CB
DF	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DG	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DH	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DI	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DJ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DK	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DL	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=CH ₂	Cl	SO ₂	CB
DM	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂		Cl	C=O	CB
DN	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	C=O	CB
DP	CF ₃	CH ₃	H		H	CH ₃	SO ₂	C=CH ₂	Cl	C=O	CB
DQ	CH ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	SO ₂	C=O	Cl	SO ₂	CB
DR	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	NH	Cl	SO ₂	CB
DS	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	O	Cl	C=O	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
DU	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
DV	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
DW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DX	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DY	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
DZ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
EA	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
EC	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
ED	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
EE	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EI	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EJ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
EK	CF ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EL	CH ₃	H	H		H	H	CH ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
EN	CF ₃	H	H		CH ₃	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
EP	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EU	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
EV	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
EW	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	H	C=O	CB
EX	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	H	C=O	CB
EY	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	O	Cl	C=O	CB
EZ	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
FA	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	NHSO ₂	H	C=O	CB
FB	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	NHCO	H	C=O	CB
FC	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
FD	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
FE	CF ₃	H	H		H	CH ₃	C=O	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
FF	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C=NO H	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
FG	CH ₃	H	H		H	CH ₃	C(CH ₃) ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
FH	CF ₃	H	H		H	H	C=O	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB
FI	CH ₃	H	H		H	H	O	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
FJ	kombinace *R ¹ , Y, Z a R ² na morfo- linyl	*	H		-		S	SO ₂	Cl	*	*
FK	H	CH ₃	H		-		S=O	SO ₂	Cl	CB	CB
FL	H	CH ₃	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FM	kombinace *R ¹ , Y, Z a R ² na morfo- linyl	*	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	*	*
FN	CH ₃	CH ₃	H		-		S	SO ₂	Cl	CB	CB
FO	H	H	H		-		S	SO ₂	Cl	CB	CB
FP	CH ₃	CH ₃	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FQ	H	H	H		-		SO ₂	SO ₂	Cl	CB	CB
FR	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FS	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FT	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
FU	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	C=O	CB
FV	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FW	CH ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FX	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	C=O	CB
FY	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
FZ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	H	SO ₂	CB
GA	CH ₃	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	C=O	CB
GD		H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
GF	NHC ₂ H ₅	H	H		H	CH ₃	CH ₂	SO ₂	OCF ₃	SO ₂	CB
GG	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
GH	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	CF ₃	SO ₂	CB
GI	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	Cl	SO ₂	CB
GJ	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	SO ₂	CB
GK	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	C=O	OCH ₃	SO ₂	CB

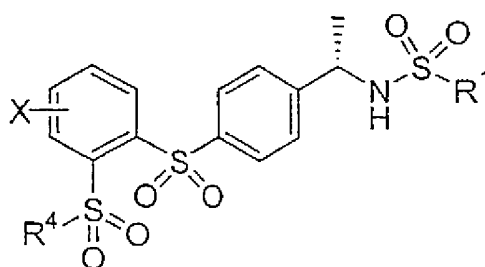
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	L ¹	L ²	X	Y	Z
GL	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OH	SO ₂	CB
GM	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH(CH ₃) ₂	SO ₂	CB
GN	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂		SO ₂	CB
GO	CF ₃	H	H		H	CH ₃	SO ₂	SO ₂	OCH ₃	C=O	CB

CB znamená kovalentní vazbu

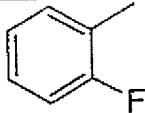
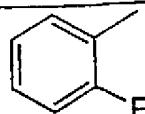
10 - znamená, že substituent není přítomen

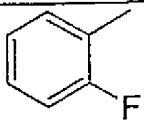
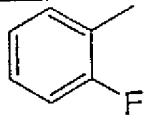
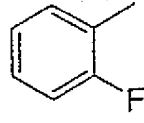
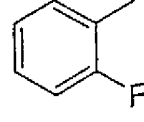
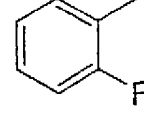
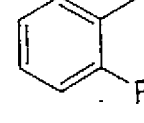
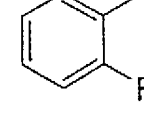
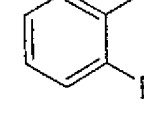
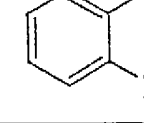
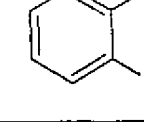
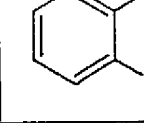
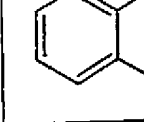
Ve výhodném provedení se popisují sloučeniny vzorce

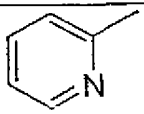
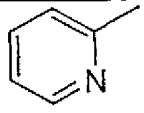
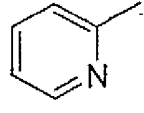
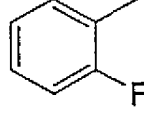
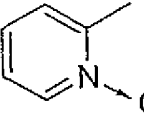
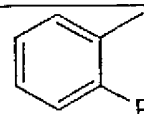
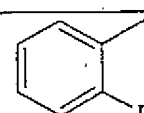
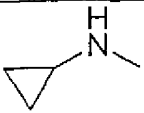
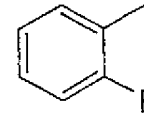
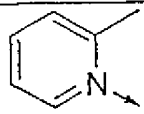
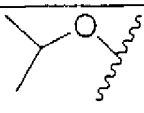
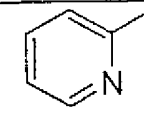
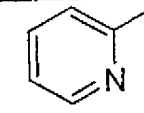
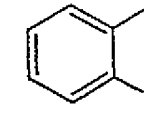
15

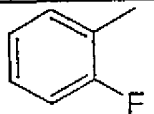
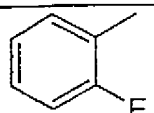
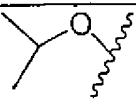
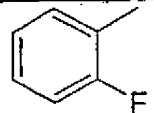
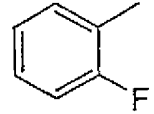
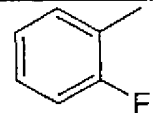
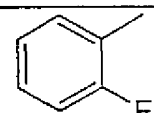
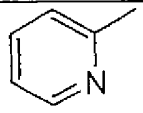
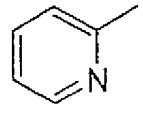


jejich prekursor nebo farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny nebo uvedeného prekursoru; skupiny X, R¹ a R⁴ jsou jak ukázáno
20 v následující tabulce:

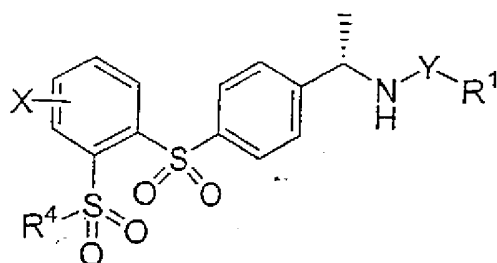
Příklad	X	R ¹	R ⁴
A	OCH ₃	CH ₃	
C	OCF ₂ H	CH ₃	

Příklad	X	R ¹	R ⁴
G	CH ₃	CH ₃	
L	Cl	CH ₃	
R	CF ₃	CF ₃	
S	Cl	CF ₃	
AB	CF ₃	CH ₃	
AT	Cl	N(CH ₃) ₂	
BA	OCF ₃	CH ₃	
BD	OCF ₃	CF ₃	
BZ	CH ₃	CF ₃	
CD	Cl	CH ₃	
FS	H	CH ₃	
FY	H	CF ₃	

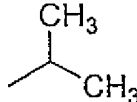
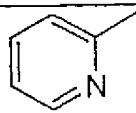
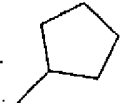
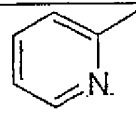
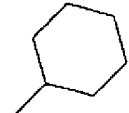
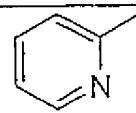
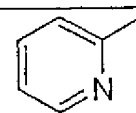
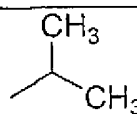
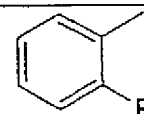
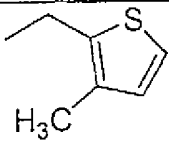
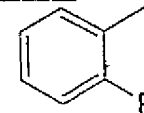
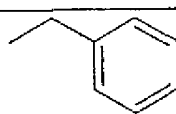
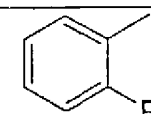
Příklad	X	R ¹	R ⁴
GG	Cl	CF ₃	
GH	CF ₃	CF ₃	
XXIX		CF ₃	
XXX		CF ₃	
XXXI		CF ₃	
XXXII	CN	CF ₃	
XXXIII	NH ₂	CF ₃	
XXXIV		CF ₃	
XXXVI	Cl	CF ₃	
XXXVII		CF ₃	
XXXVIII	CN	CF ₃	
XXXIX	-CONH ₂	CF ₃	

Příklad	X	R ¹	R ⁴
XXXX	-OCH ₃	CF ₃	
XXXXI	-OH	CF ₃	
XXXXII		CF ₃	
XXXXIII		CF ₃	
XXXXIV	H ₃ C-CH ₂ -O-	CF ₃	
XXXXV	H ₃ C-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	CF ₃	
XXXXXV	OCH ₃	CF ₃	
XXXXXVI		CH ₃	

V dalším výhodném provedení se popisují sloučeniny vzorce



jejich prekurzor nebo farmaceuticky přijatelná sůl sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru; skupiny X, Y-R¹ a R⁴ jsou jak ukázáno v následující tabulce.

Příklad	X	Y-R ¹	R ⁴
XXXXVI			
XXXXVII			
XXXXVIII			
XXXXIX			
XXXXXI	-OCH ₃		
XXXXXII	-OCH ₃		
XXXXXIII	-OCH ₃		

Sloučenina A: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1,54 (d, J = 6,9 Hz 3H), 2,67 (s, 3H), 4,72 (q, J = 5 Hz 1H), 4,86 (br. d, J = 5 Hz, 1 H, NH), 7,08 - 8,42 (m, 11H).

Sloučenina C: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1,51 (d, $J = 7,2$ Hz 3H), 2,67 (s, 3H), 4,702 (q, $J = 6,8$ Hz 1H), 5,05 (br. d, $J = 6,4$ Hz, 1H, NH), 6,71 (t, $J = 71,6$ Hz, CF_2H) 7,07 - 8,47 (m, 11H).

Sloučenina G: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,43 - 8,41 (m, 1H),
5 8,36 (d, 8 Hz, 1H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 7,96 - 7,92 (m, 2H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 4,76 - 4,70 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,41 (d, 7 Hz, 3H).

Sloučenina L: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,61 - 5,97 (m, 2H),
8,40 (d, 8 Hz, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 7,96 (d, 8 Hz, 2H), 7,86 - 7,83
10 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,52 (d, 8 Hz, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,56 (d, 7 Hz, 3H).

Sloučenina R: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,89 - 8,87 (m, 1H),
8,58 (d, 8 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,03 - 7,98
15 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 5,62 (d, 8 Hz, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 1,63 (d, 7 Hz, 3H).

Sloučenina S: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,61 - 8,59 (m, 1H),
8,39 (d, 8 Hz, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 1H), 7,99 (d, 8 Hz, 2H), 7,86 - 7,82
20 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,49 (d, 8 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 4,89 - 4,84 (m, 1H), 1,65 (d, 6 Hz, 1H).

Sloučenina AB: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,88 - 8,86 (m, 1H),
8,62 - 8,59 (m, 1H), 8,30 - 8,29 (m, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,00 -
7,96 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m,
25 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 4,99 - 4,84 (m, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,54 (d, 7 Hz, 3H).

Sloučenina AT: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,51 (br s 1H), 8,39
(d, 8 Hz, 2H), 7,99 (d, 8 Hz, 2H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,61 - 7,50 (m,
1H), 7,49 (d, 8 Hz), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 4,70 - 4,50 (m, 2H), 2,83 (s,
30 3H), 2,57 (s, 3H), 1,50 (d, 7 Hz, 3H).

Sloučenina BA: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1,54 (d, $J = 6,9$ Hz 3H), 2,7 (s, 3H), 4,72 (q, $J = 5,5$ Hz 1H), 5,05 (br. d, $J = 5$ Hz, 1H, NH), 7,1 - 8,55 (m, 11H).

Sloučenina BD: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,51 (d, 9 Hz, 1H),
5 8,47 - 8,45 (m, 1H), 8,01 - 7,97 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,52 -
7,41 (m, 3H), 7,17 - 7,10 (m, 1H), 5,51 (d, 8 Hz, 1H), 4,90 - 4,80 (m,
1H), 1,64 (d, 7 Hz, 3H).

Sloučenina BZ: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,43 (br s, 1H), 8,32
(d, 8 Hz, 1H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 7,94 (d, 8 Hz, 2H), 7,68 - 7,58 (m,
10 2H), 7,47 - 7,37 (m, 3H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 5,72 (d, 8 Hz, 1H), 4,86 -
4,70 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,60 (d, 7 Hz, 3H).

Sloučenina CD: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,82 - 8,78 (m, 1H),
8,23 (d, 7 Hz, 2H), 8,21 - 8,07 (m, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 2H), 7,63 - 7,57
(m, 1H), 7,55 (d, 7 Hz, 2H), 7,40 - 7,32 (m, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H),
15 4,8 - 4,7 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,55 (d, 7 Hz, 2H).

Sloučenina FS: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,66 - 8,62 (m, 1H),
8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 1H), 7,99 - 7,95 (m, 2H), 7,93 -
7,89 (m, 2H), 7,67 - 7,53 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,39 (m,
1H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 4,78 - 4,73 (m, 1H), 4,61 - 4,59 (m, 1H), 2,70
20 (s, 3H), 1,56 (d, 7 Hz, 3H).

Sloučenina FY: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,66 - 8,63 (m, 1H),
8,49 - 8,46 (m, 1H), 8,28 - 8,25 (m, 1H), 8,01 (d, 8 Hz, 2H), 7,93 - 7,89
(m, 2H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,56 (d, 8 Hz, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H),
7,13 - 7,07 (m, 1H), 5,18 (d, 6 Hz, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 1,66 (d, 7
25 Hz, 3H).

Sloučenina GG: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,88 (d, 1,2 Hz, 1H),
8,51 - 8,56 (m, 2H), 8,31 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8,18 (dd, 8 Hz, 1 Hz,
1H), 8,08 - 7,96 (m, 3H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 5,51 (d, 9 Hz, 1H), 4,90 -
4,70 (m, 1 H), 1,62 (d, 7 Hz, 3H).

Sloučenina GH: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,63 (d, 2 Hz), 8,58 - 8,55 (m, 1H), 8,34 - 8,28 (m, 2H), 8,07 - 7,98 (m, 3H), 8,35 (dd, 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 3H), 5,34 (d, 8 Hz, 1H), 4,9 - 4,8 (m, 1H), 1,64 (d, 6 Hz, 3H).

5 Sloučenina GQ/XXIX: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,32 - 8,21 (m, 3H), 8,02 - 7,92 (m, 4H), 5,42 (d, 9 Hz, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 4H), 5,42 (d, 1H, 9 Hz), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,60 (d, 7 Hz, 3H), 1,20 - 1,17 (m, 2H), 0,97 - 0,89 (m, 1H).

10 Sloučenina GR/XXX: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,33 - 8,22 (m, 3H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 4H), 7,16 - 7,05 (m, 1H), 5,160 (d, 9 Hz, 1H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,65 (d, 7 Hz, 3H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 0,97 - 0,90 (m, 2H).

15 Sloučenina GS/XXXI: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 - 8,29 (m, 2H), 8,17 (d, 8 Hz, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1 H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,56 - 7,36 (m, 5H), 6,11 (d, 8 Hz, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,57 (d, 7 Hz, 3H), 1,21 - 1,12 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 2H).

20 Sloučenina GW/XXXVI: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,19 (d, 7,8 Hz, 1H), 8,27 - 8,42 (m, 4H), 8,13 (dd, 7,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,78 - 7,63 (m, 2H), 7,59 (d, 8,4 Hz, 2H), 4,80 (m, 1H), 1,44 (d, 6,9 Hz, 3H).

25 Sloučenina HO/XXXXXV: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (d, 3,9 Hz, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 8,124 (d, 2,7 Hz, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,92 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,92 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 5,8 (d, NH, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,58 (d, 7,2 Hz, 3H).

30 Sloučenina HP/XXXXXXVI: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 3H), 8,02 - 7,90 (M, 4H), 4,87 - 4,78 (d, 7 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,51 (d, 7 Hz, 3H), 1,27 - 1,17 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 2H).

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají protizánětlivou a/nebo imunomodulační aktivitu a jsou použitelné při léčení různých stavů onemocnění včetně stavů jako např. revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, roztroušená skleróza, glaukom, diabetes, osteoporóza, renální ischemie, mozková mrtvice, mozková ischemie, nefritida, lupénka, alergie, zánětlivá onemocnění plic a gastrointestinálního traktu jako je Crohnova choroba a onemocnění respiračního traktu jako je reverzibilní obstrukce dýchacích cest, astma, chronické obstruktivní plicní onemocnění (COPD) a bronchitida. Tato použitelnost se projevuje tak jak je ukázáno aktivitou v následujícím testu.

Byl prováděn screening potenciálních ligandů kanabinoidního receptoru na schopnost soutěžit s [^3H] CP-55,940 o vazbu na rekombinantní kanabinoidní receptory. Testované sloučeniny byly sériově ředěny v ředicím pufru (50 mM Tris pH 7,1, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl_2 , 0,1% BSA, 10% DMSO, 0,36% methylcelulóza (Sigma M-6385)) ze zásobních roztoků připravených ve 100% DMSO. Alikvoty (10 μl) byly převedeny do 96-jamkových mikrotitračních destiček. Membránové preparáty rekombinantního lidského kanabinoidního receptoru CB2 (Receptor Biology #RB-HCB2) nebo rekombinantního lidského receptoru CB1 (Receptor Biology #RB-HCB1) byly ředěny na 0,3 mg/ml ve vazebném pufru (50 mM Tris pH 7,2, 1 mM EDTA, 3 mM MgCl_2 , 0,1 % BSA). Alikvoty (50 μl) byly přidávány do každé jamky mikrotitrační destičky. Vazebné reakce byly zahájeny přidáním [^3H] CP-55,940 (New England Nuclear # NET 1051; specifická aktivita =180 Ci/mmol (6,66 TBq/mmol)) do každé jamky mikrotitrační destičky. Každá 100 μl reakční směs obsahovala 0,48 nM [^3H] CP-55,940, 15 μg membránového proteinu ve vazebném pufru obsahujícím 1% DMSO a 0,036% methylcelulózu. Po inkubaci po dobu 2 hod při teplotě laboratoře byly reakční roztoky zfiltrány přes filtrační destičky potažené 0,5% polyethyleniminem GF/C (UniFilter-96, Packard) na zařízení TomTec Mark 3U Harvester (Hamden, CT). Filtrační destička

byla 5 x promyta vazebným pufrem, otožena o 180°, potom znovu promyta 5 x vazebným pufrem. Navázaná radioaktivita byla měřena po přidání 30 μ l scintilačního roztoku Packard Microscint 20 na scintilačním čítači mikrotitračních destiček Packard TopCount NXT.

- 5 Analýza nelineární regrese pro získané údaje byla prováděna pomocí softwaru Prism 2.0b (GraphPad, San Diego, CA).

Ligandy kanabinoidního receptoru podle předkládaného vynálezu mají protizánětlivou aktivitu a/nebo imunomodulační aktivitu a jsou použitelné při léčení různých stavů, jako je například lymfom
10 kožních T-buněk, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, roztroušená skleróza, glaukom, diabetes, osteoporóza, renální ischemie, infarkt myokardu, mozková mrtvice, mozková ischemie, nefritida, hepatitida, glomerulonefritida, kryptogenní fibrózující alveolitida, lupénka, atopická dermatitida, vaskulitida,
15 alergie, sezónní alergická rýma, Crohnova choroba, zánětlivé onemocnění střev, reverzibilní obstrukce dýchacích cest, syndrom dechové nedostatečnosti dospělých, astma, chronické obstruktivní plicní onemocnění (COPD) nebo bronchitida. Je zřejmé, že sloučenina podle předkládaného vynálezu může být použitelná při léčení více než
20 jednoho z uvedených stavů.

Sloučenina podle předkládaného vynálezu může být podávána společně nebo používána v kombinaci s antirevmatickými léčivými modifikujícími onemocnění (DMARDS) jako je methotrexát, azathioptrinleflunomid, pencilinamin, soli zlata, mykofenolátmofetil,
25 cyklofosfamid a jiná podobná léčiva. Může se také podávat společně nebo používat v kombinaci s látkami NSAID jako je piroxikam, naproxen, indomethacin, ibuprofen apod.; selektivními inhibitory COX-2 jako je Vioxx® a Celebrex®; inhibitory COX-1 jako je Feldene; imunosupresivními látkami jako jsou steroidy, cyklosporin, takrolimus, rapamycin apod.;
30 látkami modifikujícími biologickou odpověď (BRM) jako je Enbrel, Remicade, antagonisté IL-1, anti-CD40, anti-CD28, IL-10, antiadhezní molekuly apod.; a jinými protizánětlivými látkami jako

jsou inhibitory p38 kinázy, inhibitory PDE4, inhibitory TACE, antagonisté chemokinových receptorů, Thalidomid a jiné inhibitory tvorby prozánětlivých cytokinů s malými molekulami. Další léčiva, se kterými mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu společně
5 podávány nebo mohou být používány v kombinaci, zahrnují Anaprox, Arava, Arthrotec, Azulfidin, Aspirin, Cataflam, Celeston Soluspan, Clinoril, Corton Acetát, Cuprimin, Daypro, Decadron, Depen, Depo-Medrol, Disalcid, Dolobid, Naprosyn, Gengraf, Hydrocorton, Imuran, Indocin, Lodin, Motrin, Myochrysin, Nalfon, Naprelan, Neoral, Orudis,
10 Oruvail, Pediapred, Plaquenil, Prelon, Relafen, Solu-Medrol, Tolectin, Trilisát a Volataren. Patří sem jakékoli formulace výše uvedených léčiv.

Pro léčení roztroušené sklerózy mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány společně nebo používány v kombinaci s léčivy
15 Avonx, Betaseron a Copaxone.

Pro kombinační léčení jedním nebo více účinnými prostředky, kde účinné látky jsou v oddělených dávkových formách, mohou být účinné látky podávány odděleně nebo společně. Navíc se může podávání jednoho prvku provádět před, současně nebo po podání
20 jiného prostředku.

Předkládaný vynález se tako týká farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu vzorce I podle předkládaného vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič. Sloučeniny vzorce I se mohou podávat v jakékoli běžné dávkové formě známé odborníkům v oboru.
25 Farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny vzorce I se mohou připravovat s použitím běžných farmaceuticky přijatelných pomocných látek a aditiv a běžnými způsoby. Mezi tyto farmaceuticky přijatelné pomocné látky a aditiva patří netoxická kompatibilní plniva, pojiva, rozvolňovadla, pufrý, ochranné látky, antioxidanty, kluzné látky,
30 příchuti, zahušťovadla, barviva, emulgátory apod. Jsou uvažovány všechny způsoby podávání, včetně bez omezení parenterálního,

transdermálního, subkutánního, intramuskulárního, sublingválního, rektálního, inhalačního a místního.

Mezi vhodné jednotkové podávací formy patří orální formy jako jsou tablety, kapsle, prášky, škrobové tobolky, granule a roztoky nebo
 5 suspenze, sublingvální a bukalní formy podávání, aerosoly, implantáty, subkutánní, intramuskulární, intravenózní, intranazální, intraokulární nebo rektální formy podávání.

Jestliže se pevný prostředek připravuje ve formě tablet, může se přidávat k mikronizovaným nebo nemikronizovaným sloučeninám
 10 vzorce I např. smáčedlo jako je laurylsulfát sodný a může se provádět míchání s farmaceutickým vehikulem jako je oxid křemičitý, želatina, škrob, laktóza, stearan hořečnatý, talek, arabská guma nebo podobně. Tablety mohou být potaženy sacharózou, různými polymery nebo jinými vhodnými látkami. Tablety mohou být také zpracovány tak, aby
 15 měly prodloužený účinek nebo zpožděný nástup účinku a tak, aby uvolňovaly předem určené množství účinné složky kontinuálně nebo v určených intervalech, např. použitím iontoměničových pryskyřic apod.

Preparát ve formě želatinových kapslí může být získán např.
 20 smísením účinné sloučeniny s ředivem jako je glycerol nebo glycerolový ester a vložením získané směsi do měkkých nebo tvrdých želatinových kapslí.

Preparát ve formě sirupu nebo elixíru může obsahovat účinnou složku společně např. se sladidlem, methylparabenem a
 25 propylparabenem jako antiseptiky, příchutěmi a vhodným barvivem.

Ve vodě dispergovatelné prášky nebo granule mohou obsahovat účinnou sloučeninu ve směsi např. s dispergujícími látkami, smáčedly nebo suspendujícími látkami jako je polyvinylpyrrolidon stejně jako se
 sladidly a/nebo jinými příchutěmi.

Rektální podávání se může uskutečňovat pomocí čípků, které mohou být připraveny například s pojivý tajícími při rektální teplotě, jako je například kakaové máslo nebo polyethylenglykoly.

5 Parenterální, intranazální nebo intraokulární podávání se může uskutečnit pomocí např. vodných suspenzí, isotonických solných roztoků nebo sterilních a injikovatelných roztoků obsahujících farmakologicky kompatibilní dispergační látky a/nebo solubilizační látky, například propylenglykol nebo polyethylenglykol.

10 Pro přípravu vodného roztoku pro intravenózní injekce je např. možné používat pomocného rozpouštědla, např. alkoholu jako je ethanol nebo a glykol jako je polyethylenglykol nebo propylenglykol, a hydrofilní povrchově aktivní látky jako je Tween® 80. Může být připraven i olejový roztok pro intramuskulární injekce, např. solubilizací účinné složky s triglyceridem nebo glycerolovým esterem.

15 Místní podávání se může provádět použitím např. krémů, mastí nebo gelů.

Transdermální podávání se může provádět použitím náplastí ve formě vícevrstevné struktury nebo zásobníkového typu obsahujících účinnou složku a vhodné rozpouštědlo.

20 Inhalační podávání se může uskutečňovat např. aerosolem obsahujícím sorbitantrioléát nebo kyselinu olejovou, např. spolu s trichlorfluormethanem, dichlorfluormethanem, dichlortetrafluorethanem nebo jakýmkoli jiným biologicky kompatibilním hnacím plynem; je také možné používat systém obsahující účinnou složku samostatně nebo
25 spolu s pomocnou látkou v práškové formě.

Účinná složka může být také formulována jako mikrokapsle nebo mikrokuličky, např. liposomy, popř. s jedním nebo více nosiči nebo aditivy.

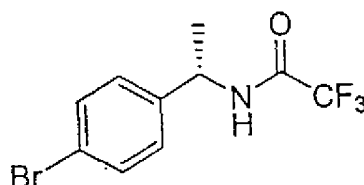
30 Implantáty patří mezi formy s prodlouženým uvolňováním, které mohou být použity v případě chronického léčení. Mohou být připraveny

ve formě olejové suspenze nebo ve formě suspenze mikrokuliček v isotonickém médiu.

Denní dávka sloučeniny vzorce I pro léčení onemocnění nebo stavů uvedených výše je přibližně 0,001 až přibližně 100 mg/kg na kg tělesné hmotnosti na den, s výhodou přibližně 0,001 až přibližně 10 mg/kg. Pro průměrnou tělesnou hmotnost 70 kg je proto dávkování od přibližně 0,1 až přibližně 700 mg léčiva na den při podání v jedné dávce nebo 2 až 4 rozdělených dávkách. Přesná dávka je však určena ošetřujícím lékařem a závisí na účinnosti podávané sloučeniny, věku, hmotnosti, stavu a reakci pacienta.

Příklady provedení vynálezu

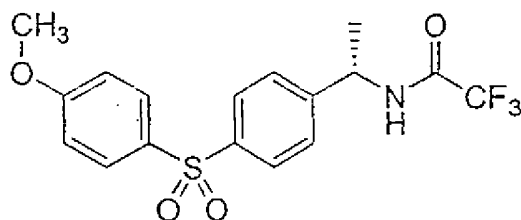
Příklad 1



Sloučenina 1

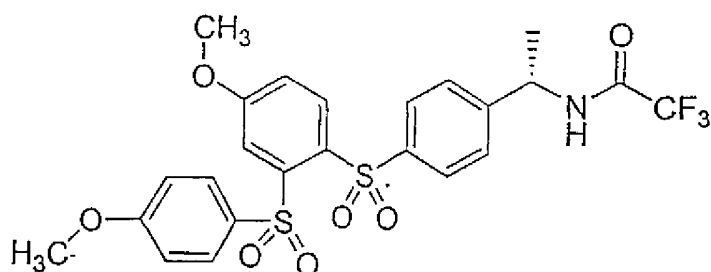
Sloučenina 1. TFAA (67 ml, 0,474 mol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (300 ml) a ochlazena v ledové lázni. Byl přidán roztok (S)- α -methylbenzylaminu (56,4 g, 0,465 mol) rozpuštěného v CH_2Cl_2 (100 ml) a ledová lázeň byla odstraněna. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 h. Reakční směs byla ochlazena v ledové lázni a byl přidán MsOH (80 ml, 1,23 mol) a potom DBDMH (65 g, 0,227 mol). Reakční směs byla ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě a reakce byla potom ukončena 1M vodným roztokem NaHSO_3 . Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem soli, sušena MgSO_4 , a zakoncentrována za poskytnutí 130 g bílé

pevné látky. Surový produkt byl rekrystalizován z Et₂O a hexanů za poskytnutí 46 g (32%) meziprojektu sloučeniny 1 jako pevné látky.



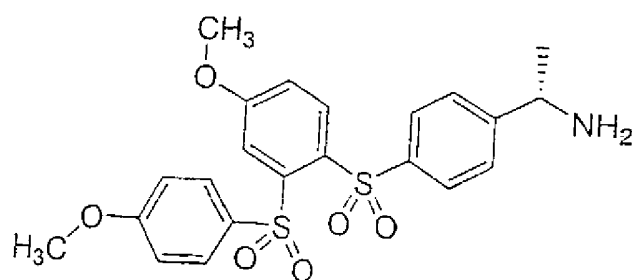
Sloučenina 2

Sloučenina 2. V baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 1 (12,35 g, 41,2 mmol) v suchém THF (165 ml) a ochlazena na -78 °C. Bylo přidáno methyllithium (1,4 M v Et₂O, 30 ml, 42 mmol) a reakční směs byla míchána 5 min. Byl přidán n-BuLi (1,6 M v hexanech, 26 ml, 42 mmol), potom po 10 min p-methoxybenzenesulfonylfluorid (8,64 g, 45,4 mmol), který byl připraven standardními způsoby. Chladná lázeň byla odstraněna po 10 min a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu 45 min a reakce byla potom ukončena pufrem pH 7 s fosforečnanem sodným (1 M, 100 ml, 100 mmol). Reakční směs byla extrahována EtOAc a získaná organická vrstva byla promyta roztokem soli a sušena MgSO₄. Po odpaření rozpouštědla byl surový produkt čištěn chromatografií na koloně silikagelu (20% až 50% gradient EtOAc/hexany) za poskytnutí 10,39 g (65 %) sloučeniny 2 jako pevné látky.



Sloučenina 3

Sloučenina 3. V baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 2 (11,09 g, 28,6 mmol) v bezvodém THF (100 ml) a ochlazená na -78 °C. Byl přidán roztok n-BuLi (2,5 M v hexanech, 24 ml, 60 mmol) a reakční směs byla míchána 40 min. Byl přidán bis-4-methoxyfenyldisulfid (8,76 g/31,5 mmol) a reakční směs byla míchána při -78 °C 40 min, potom mezi -15 °C a -30 °C po dobu 5 h a reakce byla potom ukončena puforem pH 7,0 s fosforečnanem sodným (1,0 M, 120 ml). Reakční směs byla rozdělena mezi EtOAc a vodu. Vodná vrstva byla extrahována dalším EtOAc. Spojená organická vrstva byla promyta vodným roztokem Na₂CO₃ a roztokem soli, potom sušena MgSO₄ a zakonzentrována dosucha. Surový produkt (13,8 g žluté pěny) byl rozpuštěn v CH₂Cl₂ (120 ml) a ochlazen na 0 °C. Byla přidána MCPBA (18,5 g, přibližně 107 mmol), potom další CH₂Cl₂ (40 ml). Ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Byl přidán vodný roztok NaHCO₃ (200 ml) a CH₂Cl₂ a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodným roztokem NaHSO₃, NaHCO₃, H₂O, a roztokem soli, potom sušena MgSO₄. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (30% až 50% gradient EtOAc/hexany) za poskytnutí 7,21 g (45 %) sloučeniny 3.

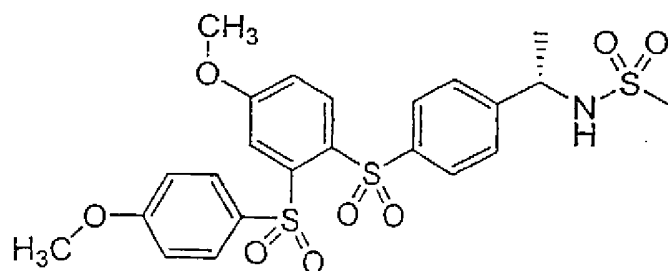


Sloučenina 4

Sloučenina 4. Sloučenina 3 (4,47 g, 8,02 mmol) byla rozpuštěna v p-dioxanu (16 ml) a ochlazená na 0 °C. Byl přidán LiOH (1,0 M vodný, 10 ml, 10 mmol) a ledová lázeň byla odstraněna. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 6 h potom

zakoncentrována. Byly přidány CH_2Cl_2 (100 ml) a NaOH (1,0 M vodný, 10 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována dalším CH_2Cl_2 a spojená organická vrstva byla sušena MgSO_4 a zakoncentrována. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně
 5 silikagelu (2% až 10% MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2 gradient mobilní fáze) za poskytnutí 3,23 g (87 %) sloučeniny 4.

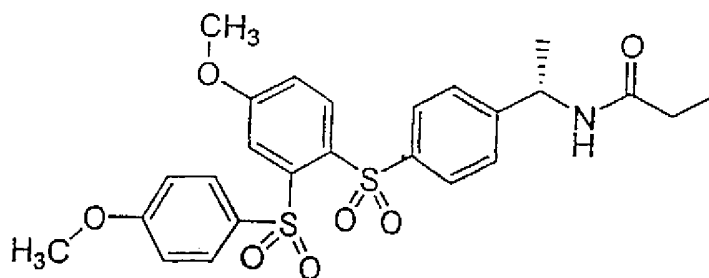
10



Sloučenina I

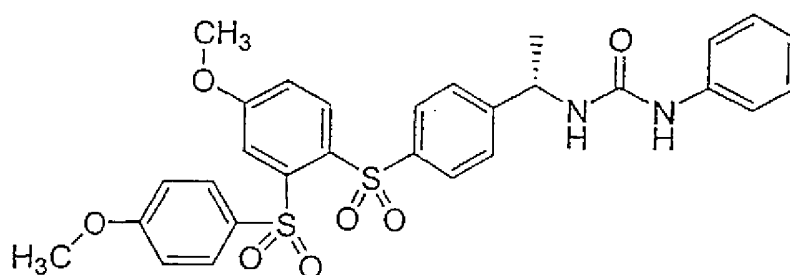
Sloučenina I. Sloučenina 4 (3,08 g, 6,67 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (33 ml) a triethylaminu (1,40 ml, 10,0 mmol) potom
 15 ochlazena na 0 °C. Byl přidán MsCl (569, μl , 7,34 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 h a 15 min. Byly přidány kyselina citronová (0,5 M, 40 ml) a další CH_2Cl_2 a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta kyselinou citronovou, NaHCO_3 a roztokem soli, potom sušena MgSO_4 . Rozpouštědlo bylo
 20 odpařeno a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (40% až 70% gradient EtOAc/hexany) za poskytnutí 3,44 g (96 %) sloučeniny I jako pevné látky.

25



Sloučenina II

Sloučenina II. Sloučenina 4 (27,5 mg, 0,0595 mmol) byla rozpuštěna v methylenchloridu (226 μ l) a DIPEA (12 μ l). Byl přidán roztok propionylchloridu rozpuštěného v 1,2-dichlorethanu (1 M, 75 μ l, 0,075 mmol) a reakční směs byla třepána při teplotě laboratoře přes noc. K reakční směsi byl přidán tris(2-aminoethyl)aminopolystyren (4,1 mmol N/g, přibližně 60 mg). Reakční směs byla třepána další hodinu při laboratorní teplotě. Surový produkt byl zakoncentrován, potom rozpuštěn v EtOAc a zfiltrován přes silikagel SepPak (Waters Corp.). Získaný filtrát byl zakoncentrován za poskytnutí 9 mg (29 %) sloučeniny II.



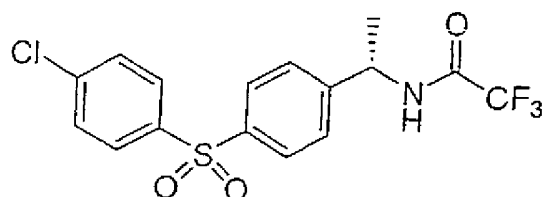
15

Sloučenina III

Sloučenina III. Sloučenina 4 (25 mg, 0,054 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (270 μ l). Byl přidán roztok fenyloxykarbonylchloridu rozpuštěného v toluenu (1,0 M, 65 ml, 0,065 mmol) a reakční směs byla třepána při laboratorní teplotě přes noc. K reakční směsi byl přidán tris(2-aminoethyl)aminopolystyren (4,1 mmol N/g, přibližně 60 mg) a reakční směs byla třepána dalších 40 min při laboratorní teplotě. Byla přidána EtOAc a reakční směs byla zfiltrována přes silikagel SepPak (Waters Corp.). Získaný filtrát byl zakoncentrován za poskytnutí 18 mg (57 %) sloučeniny III.

25

Příklad II

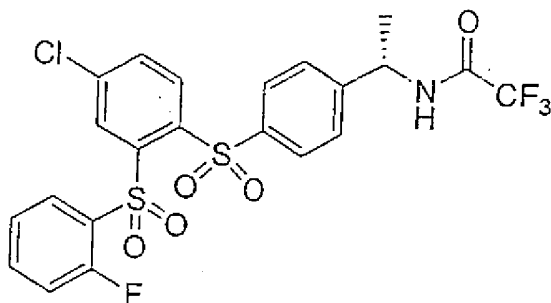


Sloučenina 5

5

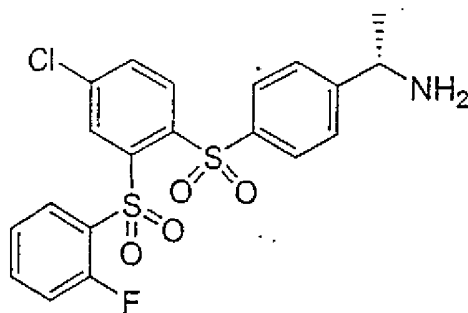
Sloučenina 5. V tříhrdlé baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 1 (40,0 g, 134 mmol) v bezvodém THF (535 ml) a ochlazena na -75 °C (vnitřní teplota). Byl přidán roztok methyllithia (1,4 M v diethyletheru, 105 ml, 147 mmol) takovou rychlostí, aby se udržela vnitřní teplota pod -60 °C. Reakční směs byla míchána 15 min a roztok n-BuLi (2,5 M v hexanech, 62 ml, 155 mmol) byl přidán takovou rychlostí, aby se udržela vnitřní teplota reakce pod -65 °C. Reakční směs byla míchána 40 min a roztok bis(4-chlorfenyl)disulfidu (42 g, 146 mmol) rozpuštěného v bezvodém THF (90 ml) byl přidáván přikapávací nálevkou v průběhu 1 h. Reakční směs byla míchána po dobu 3 h a reakce byla potom ukončena HCl (1 M vodný roztok, 200 ml, 200 mmol). Byla přidána EtOAc (500 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována 500 ml EtOAc, a spojená organická vrstva byla promyta 1 M vodným roztokem KOH, vodou a roztokem soli. Po sušení $MgSO_4$ bylo rozpouštědlo odstraněno za poskytnutí 54,1 g pevné látky. Surový produkt (52,3 g) byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (750 ml) a ochlazen na 2 °C (vnitřní teplota). Po částech byl přidán MCPBA (60 %, 184 g) v průběhu 1 h a 20 min, za udržování vnitřní teploty pod 15 °C. Reakční směs byla míchána další 2 h. Byly přidány NaOH (1 M vod., 500 ml) a CH_2Cl_2 a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována dalšími 300 ml CH_2Cl_2 . Spojená organická vrstva byla promyta 1 M vodným roztokem NaOH, vodou a roztokem soli, potom sušena $MgSO_4$. Po odpaření rozpouštědla byla získána pevná látka (65 g). Surový produkt byl částečně čištěn roztřením ze směsi Et_2O /hexany za poskytnutí 33,3 g pevné látky, která byla potom čištěna chromatografií na koloně

slikagelu (20% až 25% EtOAc/hexany) za poskytnutí 30 g (57 %) sloučeniny 5 jako pevné látky.



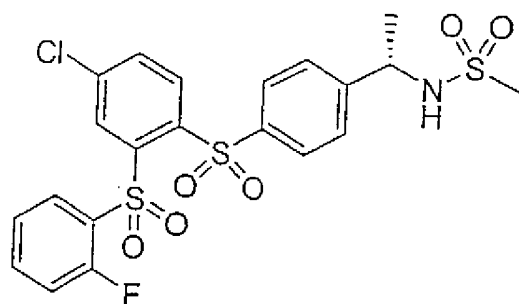
Sloučenina 6

Sloučenina 6. V tříhrdlé baňce usušené nad plamenem
 10 v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 5 (44 g, 112 mmol)
 v bezvodém THF (450 ml) a ochlazena v lázni led/IPA. Roztok n-
 butyllithia (2,5 M v hexanech, 92 ml, 230 mmol) byl přidán takovou
 rychlostí, aby udržela vnitřní reakční teplota pod $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, a reakční
 směs byla míchána po dobu 1 h. Byl přidán roztok 2-
 15 fluorbenzensulfonylfluoridu (22,3 g, 125 mmol) rozpuštěný v bezvodém
 THF (20 ml) a reakční směs byla ponechána míchat přes noc a
 ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Reakční směs byla ochlazena
 na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reakce byla ukončena nasyceným vodným roztokem chloridu
 amonného (300 ml). Byly přidány EtOAc (600 ml) a roztok soli (25 ml)
 20 a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a
 roztokem soli, potom sušena MgSO_4 . Rozpouštědla byla odpařena za
 poskytnutí pěny (62 g). Produkt byl čištěn chromatografií na koloně
 silikagelu (20% - 25% EtOAc/hexany mobilní fáze) za poskytnutí 9,1 g
 (15 %) sloučeniny 6.



Sloučenina 7

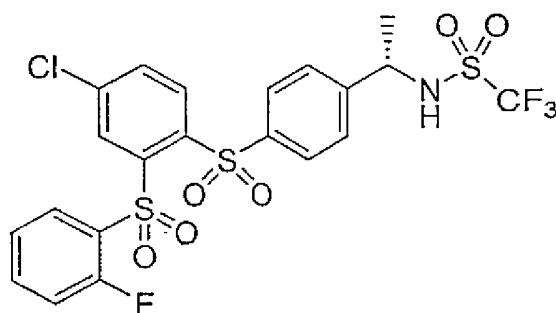
Sloučenina 7. Sloučenina 6 (6,77 g, 12,3 mmol) byla rozpuštěna v dioxanu (15 ml) a ochlazena v ledové lázni. Byl přidán vodný roztok hydroxidu lithného (1 M, 15 ml, 15 mmol) a reakční směs byla ponechána míchat přes noc. Reakční směs byla zakoncentrována, potom rozdělena mezi CH_2Cl_2 a vodu. Vodná vrstva byla extrahována dalším CH_2Cl_2 a spojená organická vrstva byla sušena MgSO_4 . Odpaření rozpouštědla poskytlo 5,66 g pěny, která byla čištěna chromatografií na koloně silikagelu (10% MeOH $(\text{NH}_3)/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) za poskytnutí 4,27 g sloučeniny 7 (77 %).



Sloučenina IV

Sloučenina IV. Sloučenina 7 (2,66 g, 5,86 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (28 ml) a triethylaminu (0,98 ml) a ochlazena na 0 °C. Byl přidán MsCl (0,499 ml, 6,45 mmol) a reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 6 h. Reakční směs byla rozdělena mezi vodu a CH_2Cl_2 . Vodná vrstva byla extrahována dalším CH_2Cl_2 a spojená organická vrstva byla sušena MgSO_4 . Odpaření rozpouštědla poskytlo 3,0 g pěny, která byla čištěna chromatografií na koloně silikagelu (40% až 50% gradient EtOAc/hexany) za poskytnutí 2,77 g (89 %) sloučeniny IV.

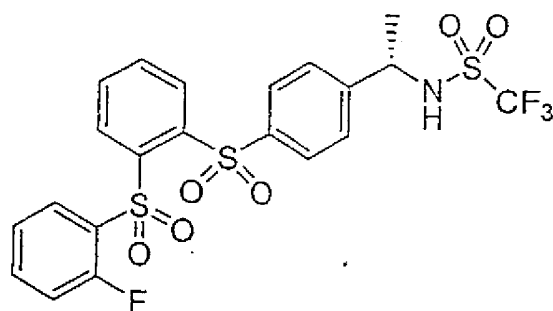
Sloučenina IV: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,61 - 5,97 (m, 2H), 8,40 (d, 8 Hz, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 7,96 (d, 8 Hz, 2H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,52 (d, 8 Hz, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,56 (d, 7 Hz, 3H).



Sloučenina V

Sloučenina V. Sloučenina 7 (26,1 g, 57,4 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (200 ml) a triethylaminu (20 ml) a ochlazena na -78°C . Byl přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (10,45 ml, 62,1 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 3 h. Reakce byla ukončena vodou a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem soli, potom sušena MgSO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno za poskytnutí 42 g pěny. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (33% až 50% gradient EtOAc/hexany) za poskytnutí 29,7 g (88 %) sloučeniny V.

Sloučenina V: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,61 - 8,59 (m, 1H), 8,39 (d, 8 Hz, 1H), 8,29 - 8,24 (m, 1H), 7,99 (d, 8 Hz, 2H), 7,86 - 7,82 (m, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,49 (d, 8 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 4,89 - 4,84 (m, 1H), 1,65 (d, 6 Hz, 1H).

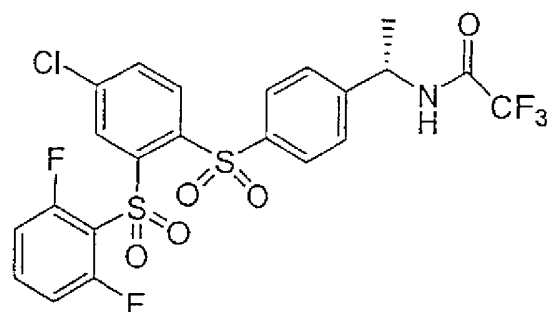


Sloučenina VI

Sloučenina VI. Sloučenina V. (300 mg, 0,512 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (60 ml). Byly přidány hydrogenuhličitan sodný

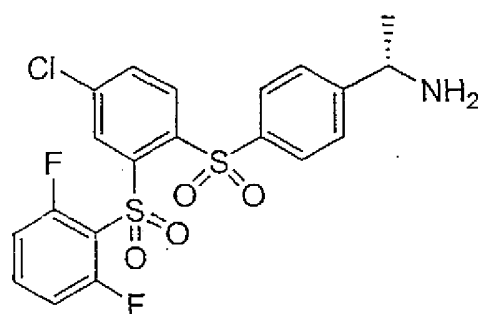
(720 mg, 8,57 mmol) a 5% paladium na uhlí (480 mg). Reakční směs byla třepána v Parrově přístroji při tlaku vodíku 52 psi (359 kPa) přes noc. Reakční směs byla zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Získaný materiál byl rozdělen mezi EtOAc a vodný roztok NaHCO₃.
5 Organická vrstva byla sušena MgSO₄ a rozpouštědla byla odstraněna. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (33% EtOAc/hexany) za poskytnutí 257 mg (91 %) sloučeniny VI.

Příklad III



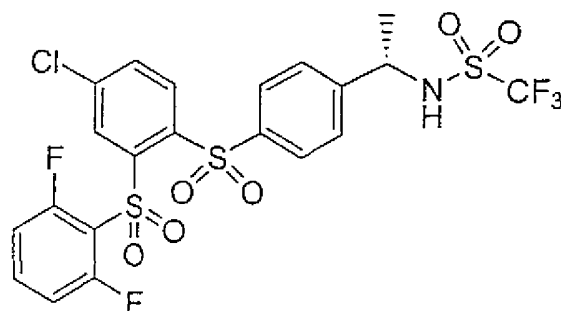
Sloučenina 8

Sloučenina 8. V tříhrdlé baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 5 (35,7 g, 91 mmol) v bezvodém THF (360 ml) a ochlazena v lázni suchý led/IPA. Roztok n-BuLi (2,5 M v hexanech, 76 ml, 190 mmol) byl přidán takovou rychlostí, aby se udržela vnitřní teplota pod -60 °C. Reakční směs byla
20 míchána po dobu 1 h. Byl přidán roztok 2,6-difluorbenzensulfonylfluoridu (19,47 g, 99,28 mmol) rozpuštěného v bezvodém THF (60 ml). Reakční směs byla míchána 2,5 h, potom byla reakce ukončena nasyceným vodným roztokem NH₄Cl (400 ml). Byla přidána EtOAc
25 (500 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc a spojená organická vrstva byla promyta roztokem soli a sušena MgSO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno za poskytnutí 60,7 g oleje, který byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (15% až 40% gradient EtOAc/hexany) za poskytnutí 14,4 g (28 %) sloučeniny 8.



Sloučenina 9

5
10
15
Sloučenina 9. Sloučenina 8 (21,1 g, 37,2 mmol) byla rozpuštěna v dioxanu (47 ml) a byl přidán vodný roztok hydroxidu lithného (1,0 M, 41 ml, 41 mmol). Po 5,5 h byl přidán další LiOH (20 ml) a reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla extrahována CH_2Cl_2 a rozdělena mezi CH_2Cl_2 a vodu. Vodná vrstva byla extrahována dalším CH_2Cl_2 a spojená organická vrstva byla sušena MgSO_4 . Rozpouštědla byla odpařena za poskytnutí 17,6 g pěny a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (1% až 3% MeOH (NH_3)/ CH_2Cl_2 gradient) za poskytnutí 12,2 g (69 %) sloučeniny 9.



Sloučenina VII

20
25
Sloučenina VII. Sloučenina 9 (10,7 g, 22,6 mmol) byla rozpuštěna ve směsi CH_2Cl_2 (90 ml) a triethylaminu (8 ml) a ochlazena na -78°C . Byl přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (3,80 ml, 22,6 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 2 h. Reakce byla ukončena nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 . Spojená

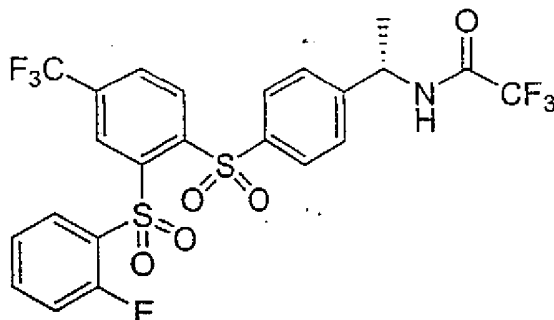
organická vrstva byla promyta roztokem soli a sušena MgSO_4 . Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu za poskytnutí 9,88 g (73 %) sloučeniny VII.

5

Příklad IV

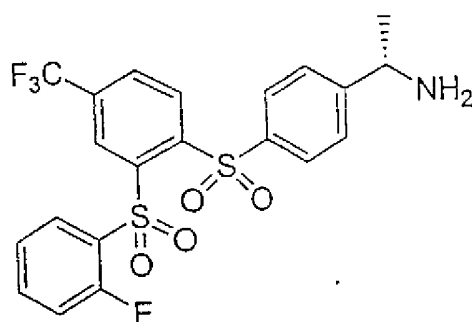
Sloučenina 5. V baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 1 (39,2 g, 132 mmol) v bezvodém THF (1 l) a ochlazena v lázni suchý led/acetón. Byl přidán roztok methyllithia (1,6 M v Et_2O , 82,7 ml, 132 mmol), potom roztok n-BuLi (2,5 M v hexanech, 53 ml, 133 mmol). Reakční směs byla míchána 25 min a byl přidán roztok bis(4-trifluormethylfenyl)disulfidu (46,9 g, 132 mmol) rozpuštěného v THF (200 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 2 h, potom ponechána ohřát na laboratorní teplotu přes noc. Reakce byla ukončena vodou a zakoncentrována. Získaná směs byla zředěna EtOAc, promyta vodou a sušena Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (20% EtOAc/hexany) za poskytnutí 49,2 g (95 %) pevné látky. Tento materiál (49,2 g) byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (1,2 l) a ochlazen v ledové lázni. Po malých částech byla přidána MCPBA (60 %, 90 g). Po 1 h byla odstraněna ledová lázeň a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla rozdělena mezi CH_2Cl_2 a 10% vodný roztok NaHCO_3 . Spojená organická vrstva byla promyta vodou a sušena Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (25% EtOAc/hexany) za poskytnutí 46,3 g (85 %) sloučeniny 5.

30



Sloučenina 10

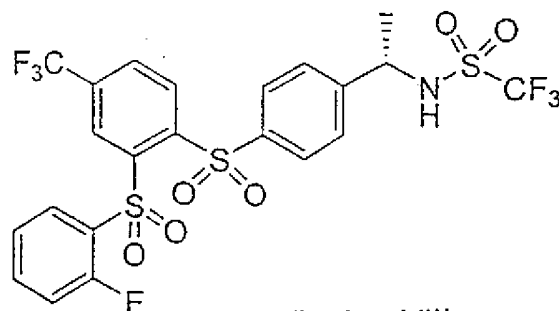
Sloučenina 10. V baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 5 (21,55 g, 50,7 mmol) v bezvodém THF (300 ml) a ochlazena v lázni suchý led/IPA. Byl přidán roztok methyllithia (1,6 M v Et₂O, 32 ml, 51 mmol), potom n-BuLi (2,5 M v hexanech, 20,3 ml, 50,7 mmol) a reakční směs byla míchána 10 min. Byl přidán roztok bis(2-fluorfenyl)disulfidu (14,2 g, 55,7 mmol) rozpuštěného v THF a reakční směs byla míchána po dobu 2 h při -78 °C. Ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakce byla ukončena nasyceným vodným roztokem NH₄Cl a extrahována EtOAc. Organická vrstva byla sušena Na₂SO₄ a rozpouštědla byla odstraněna. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (25% EtOAc/hexany) za poskytnutí 23,2 g pevné látky. Tento materiál byl rozpuštěn v CH₂Cl₂ (400 ml) a ochlazen v ledové lázni. V několika částech byla přidána MCPBA (60 %, 30,3 g) a reakční směs byla míchána po dobu 1 h. Ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla ponechána míchat přes noc. Reakční směs byla rozdělena mezi CH₂Cl₂ a 5% vodný roztok Na₂CO₃. Organická vrstva byla promyta vodou a sušena Na₂SO₄. Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (25% EtOAc/hexany) za poskytnutí 10,84 g (44 %) sloučeniny 10.



Sloučenina 11

Sloučenina 11. Sloučenina 10 (11,88 g, 20,36 mmol) byla rozpuštěna v dioxanu (200 ml) a byl přidán vodný roztok hydroxidu

lithného (1,0 M, 400 ml). Reakční směs byla míchána po dobu 3 h, potom rozdělena mezi CH_2Cl_2 a vodu. Organická vrstva byla sušena Na_2SO_4 a zakoncentrována za poskytnutí 9,34 g (99 %) sloučeniny 11.

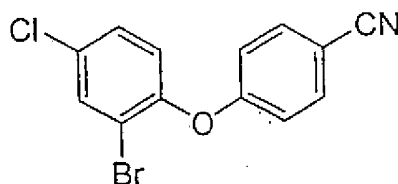


Sloučenina VIII

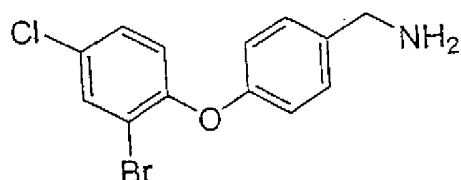
Sloučenina VIII. Sloučenina 11 (0,63 g, 1,29 mmol) byla rozpuštěna ve směsi CH_2Cl_2 (60 ml) a triethylaminu (0,27 ml) a ochlazena v ledové lázni. Byl přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (0,55 g, 1,95 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 1 h. Ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána další 3 h. Reakční směs byla rozdělena mezi vodu a CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla promyta vodou a sušena Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (20% EtOAc/hexany) za poskytnutí 0,53 g (66 %) sloučeniny VIII.

Sloučenina VIII: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8,89 - 8,87 (m, 1H), 8,58 (d, 8 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,15 - 8,11 (m, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 5,62 (d, 8 Hz, 1H), 4,90 - 4,80 (m, 1H), 1,63 (d, 7 Hz, 3H).

Příklad V



Hydroxid draselný (3,1 g, 55,2 mmol), 2-brom-4-chlorfenol (9,52 g, 45,9 mmol) a 4-fluorbenzonitril (5,73 g, 47,3 mmol) byly přidány k DMA (25 ml) a reakční směs byla míchána při teplotě mezi 100 °C a 110 °C jeden týden. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě další dva dny. Rozpouštědla byla částečně odstraněna na rotační odparce a získaná směs byla rozdělena mezi vodu a roztok směsi 3 : 1 Et₂O/hexany. Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem soli, potom sušena MgSO₄. Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (20% až 30% CH₂Cl₂/hexany) za poskytnutí 11,96 g (81 %) oleje.

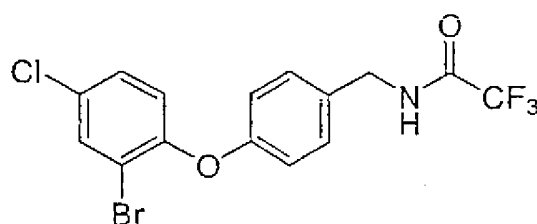


15

Sloučenina 12

Sloučenina 12. Produkt z předchozího kroku (5,90 g, 19,1 mmol) byl umístěn do atmosféry N₂ a byl přidán roztok boranu v THF (1,0 M, 21 ml, 21 mmol), což způsobilo exothermní reakci. Jakmile se teplota směsi opět snížila na laboratorní teplotu, byla směs zahřáta k varu pod zpětným chladičem a míchána pod zpětným chladičem přes noc. Byl přidán další boran v THF (1,0 M, 20 ml, 20 mmol) a reakční směs byla míchána pod zpětným chladičem dalších 26 h, potom ponechána ochladit na teplotu laboratoře. Byla přidána voda (55 ml) a reakční směs byla částečně zakoncentrována. Získaná směs byla rozdělena mezi EtOAc a vodný roztok NaOH (1,0 M). Organická vrstva byla sušena MgSO₄ a zakoncentrována za poskytnutí 6,2 g oleje. Tento materiál byl rozpuštěn v Et₂O a byl přidán roztok HCl v Et₂O, což způsobilo vysrážení sloučeniny 12 (5,2 g, 78 %) jako pevné látky.

30

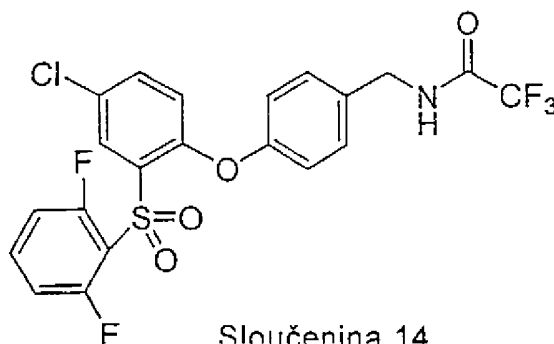


Sloučenina 13

5

Sloučenina 13. Sloučenina 12 (5,13 g, 16,6 mmol) byla suspendována ve směsi CH_2Cl_2 (40 ml) a triethylaminu (7,5 ml). Směs byla ochlazena v lázni led-voda a byla přidána TFAA (2,35 ml, 16,6 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 1 h a 20 min a ledová lázeň byla odstraněna. Reakční směs byla míchána další 1 h a 20 min při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 (100 ml) a promyta vodným roztokem kyseliny citronové (0,5 M), nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , vodou a roztokem soli, potom sušena MgSO_4 . Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt (5,22 g) byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (10% až 20% gradient EtOAc/hexany) za poskytnutí sloučeniny 13.

15



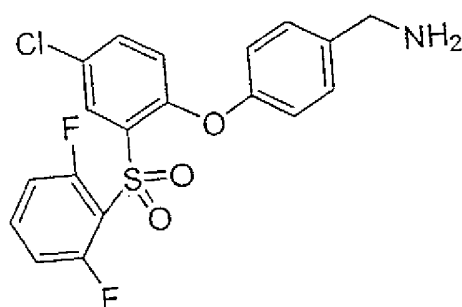
Sloučenina 14

20

Sloučenina 14. V baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 13 (1,00 g, 2,47 mmol) v bezvodém THF (13 ml) a ochlazena v lázni suchý led/IPA. Bylo přidáno methyllithium (1,4 M v Et_2O , 2,3 ml, 3,22 mmol), potom $n\text{-BuLi}$ (2,5 M v hexanech, 1,3 ml, 3,25 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 1 h při -78°C . Byl přidán roztok 2,6-difluorbenzensulfonylfluoridu (1,10 g, 5,60 mmol) rozpuštěného v THF a reakční směs byla míchána

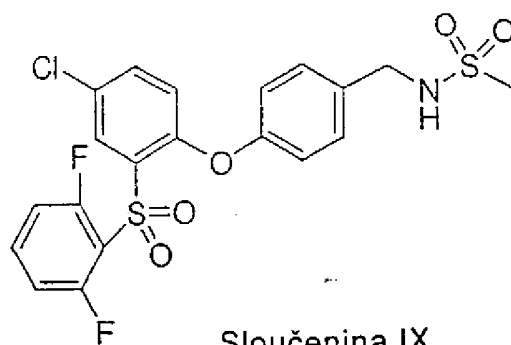
25

po dobu 4 h. Reakce byla ukončena puforem pH 7 s fosforečnanem sodným (1,0 M) a bylo přidáno EtOAc. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována dalším EtOAc. Spojená organická vrstva byla promyta roztokem soli a sušena MgSO_4 . Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (20% až 33% gradient EtOAc/hexany) za poskytnutí 76 mg sloučeniny 14.



Sloučenina 15

Sloučenina 15. Sloučenina 14 (59 mg, 0,12 mmol) byla rozpuštěna v 700 μl dioxanu a byl přidán LiOH (1,0 M, 300 μl , 0,3 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 24 h, potom rozdělena mezi CH_2Cl_2 a 1,0 M vodný roztok NaOH. Organická vrstva byla sušena MgSO_4 a zakoncentrována. Surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě (Merck-silica plates, 3% (MeOH/ NH_3)/ CH_2Cl_2) za poskytnutí požadované sloučeniny 15 (21 mg, 45 %).

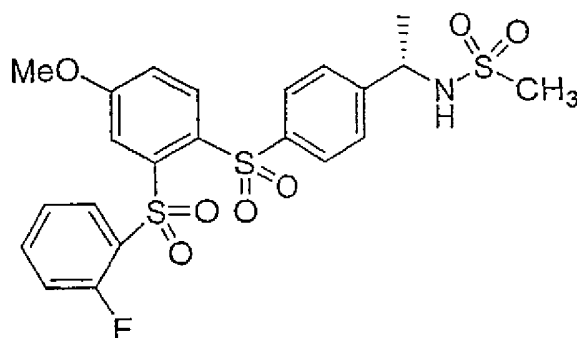


Sloučenina IX

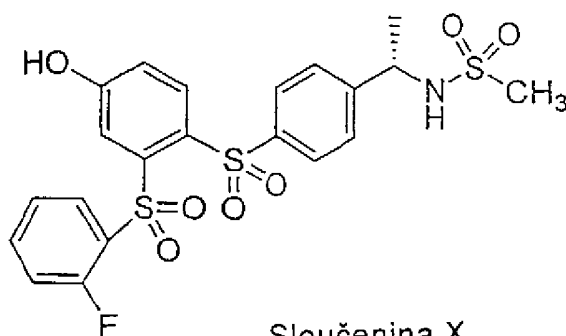
Sloučenina IX. Sloučenina 15 (17 mg, 0,042 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (166 μl) a DIPEA (20 μl). Baňka byla ochlazena

v lázni led/voda a byl přidán MsCl (12 μ l, 0,15 mmol). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 h a 30 min. Získaná směs byla rozdělena mezi vodu a CH₂Cl₂. Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem soli, potom sušena MgSO₄. Surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě (50 % EtOAc/hexany) za poskytnutí 10 mg (50 %) sloučeniny IX.

Příklad VI



Sloučenina 16



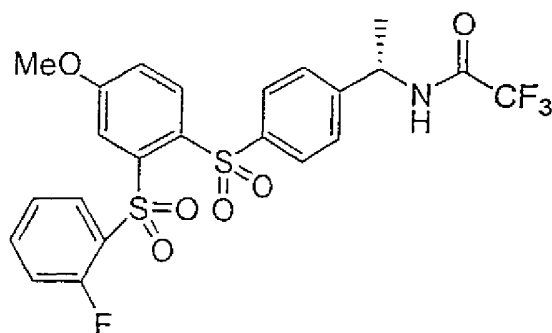
Sloučenina X

Sloučenina 16 (0,116 g, 0,22 mmol) byla rozpuštěna v CH₂Cl₂ (4 ml) a ochlazena na 0 °C. Byl přidán roztok BBr₃ (1,0 M v CH₂Cl₂, 0,66 ml) a ledová lázeň byla odstraněna. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 48 h. a reakce byla potom ukončena vodou při -78 °C. Reakční směs byla zředěna CH₂Cl₂ a získaná organická vrstva byla vodným roztokem NaHCO₃, H₂O (3 x 5 ml) a roztokem soli. Organické podíly byly sušeny nad Na₂SO₄ a Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu za poskytnutí 0,09 g surového

produktu. Produkt byl izolován PTLC (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) za poskytnutí sloučeniny X (0,01g, 8,8 %).

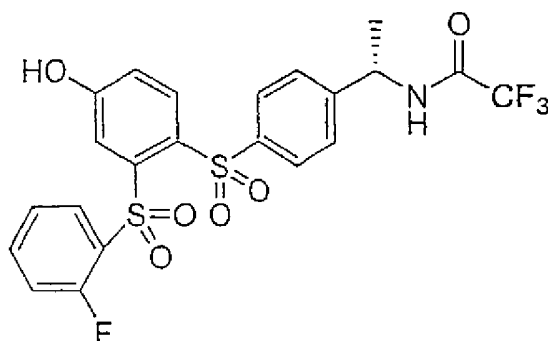
Sloučenina 16: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1,54 (d, J = 6,9 Hz 3H), 2,67 (s, 3H), 4,72 (q, J = 5 Hz 1H), 4,86 (br. d, J = 5 Hz, 1H, NH),
5 7,08 - 8,42 (m, 11H).

Příklad VII

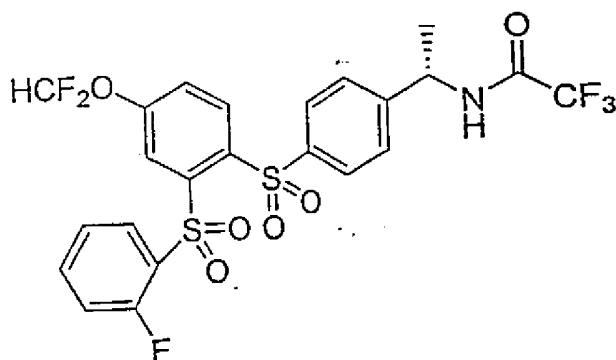


Sloučenina 17

Sloučenina 17 byla převedena na sloučeninu 18 použitím
15 postupu popsaneho v příkladu VI.

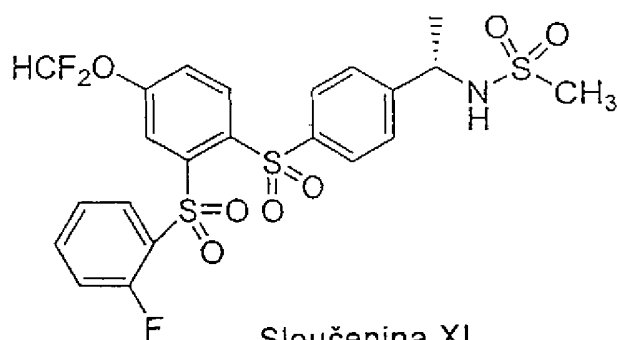


Sloučenina 18



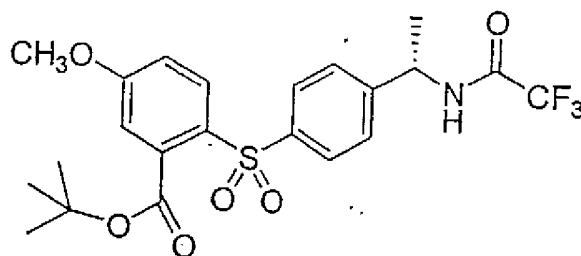
Sloučenina 19

Sloučenina 18 (0,34 g, 0,64 mmol) byla rozpuštěna v DMF (11 ml), byl přidán uhličitán cesný (0,84 g, 2,58 mmol) a reakční směs byla ochlazena na 15 °C. Do roztoku byl zaváděn a probubláván suchý
 5 plyný bromdifluormethan 15 až 20 min. Postup reakce byl monitorován TLC a po ukončení reakce byla reakční směs zředěna EtOAc (20 ml), promyta vodou (4 x 10 ml) a roztokem soli. Organické podíly byly sušeny nad Na₂SO₄ a zakoncentrovány za sníženého tlaku za poskytnutí 0,36 g oleje. Surový produkt byl čištěn PTLC (50%
 10 EtOAc/hexany) za poskytnutí 0,31 g (83 %) sloučeniny 19.



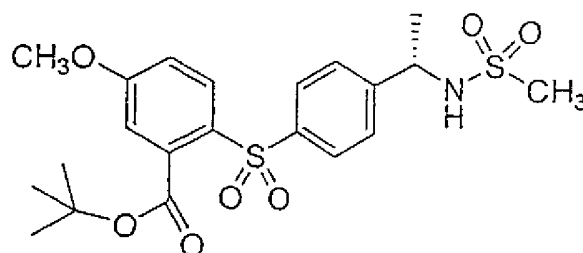
Sloučenina 19 byla převedena na sloučeninu XI použitím postupu popsaného v příkladu II.

Sloučenina XI: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1,51 (d, J = 7,2 Hz 3H), 2,67 (s, 3H), 4,702 (q, J = 6,8 Hz 1H), 5,05 (br. d, J = 6,4 Hz, 1H, NH), 6,71 (t, J = 71,6 Hz, CF₂H) 7,07 - 8,47 (m, 11H).

Příklad VIII

Sloučenina 20

Sloučenina 20. K roztoku sloučeniny 2 (5,00 g, 12,9 mmol) v bezvodém THF (75 ml) byl po kapkách při -78 °C přidán *n*-BuLi (13 ml, 2,5 M v hexanech, 32 mmol) v průběhu 10 min. Reakční směs byla míchána 30 min. Roztok di-*t*-butyldikarbonátu (3,10 g, 14,2 mmol) v bezvodém THF (25 ml) byl přidán najednou jehlou. Reakce byla ponechána probíhat 4 h při -78 °C. Reakční směs byla potom zředěna EtOAc (~250 ml) a postupně promyta nasyceným vodným roztokem NaHSO₄ (~100 ml), vodou (~100 ml) a roztokem soli (~100 ml). Organická vrstva byla sušena nad bezvodým MgSO₄, zfiltrována a zakoncentrována za sníženého tlaku, za získání pevné látky. Další čištění pevné látky chromatografií na silikagelu (25% EtOAc/hexany) poskytlo 5,32 g (84 %) sloučeniny 20 jako pevné látky.

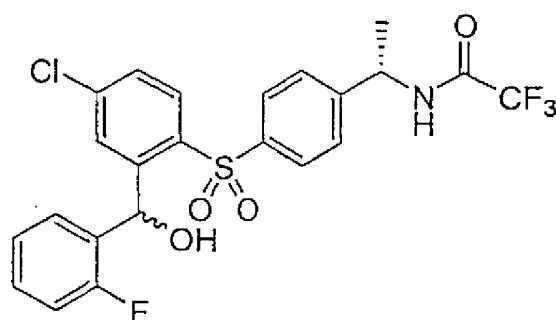


Sloučenina XII

Sloučenina XII. Sloučenina 20 (2,06 g, 4,23 mmol) byla rozpuštěna v methanolu (40 ml) a byl přidán roztok uhličitanu draselného (2,92 g, 21,1 mmol) ve vodě (10 ml). Reakce byla ponechána probíhat 18 h. Rozpouštědlo bylo potom odstraněno odpařením za sníženého tlaku. Získaná bílá pevná látka byla rozdělena mezi vodu (~100 ml) a EtOAc (~400 ml). Vodná vrstva byla dále extrahována EtOAc (~100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty roztokem soli (~500 ml), potom sušeny nad bezvodým MgSO₄ a zfiltrovány. Odpaření rozpouštědla poskytlo 1,22 g (74 %) *t*-butyl-2-[(4-(1(*S*)-aminoethyl)fenyl)sulfonyl-5-methoxybenzoátu, olej, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. MsCl (242 µl, 357 mg,

3,12 mmol) byl po kapkách přidáván k roztoku surového *t*-butyl-2-[(4-(1(*S*)-aminoethyl)fenyl)sulfonyl-5-methoxybenzoátu (1,22 g, 3,12 mmol) a triethylaminu (522 μ l, 379 mg, 3,75 mmol) v bezvodém CH_2Cl_2 (3,0 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 0 °C 5 min, potom ponechána ohřát na laboratorní teplotu a míchána po dobu 3 h. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 (~50 ml) a postupně promyta 1 M HCl (~50 ml), vodou (3 x ~50 ml) a roztokem soli (~50 ml). Organický roztok byl sušen nad bezvodým MgSO_4 , zfiltrován a zakoncentrován, za získání pevné látky. Postupné čištění surového produktu chromatografií na silikagelu (25% EtOAc/hexany) poskytlo 1,41 g (96 %) sloučeniny XII jako pevné látky.

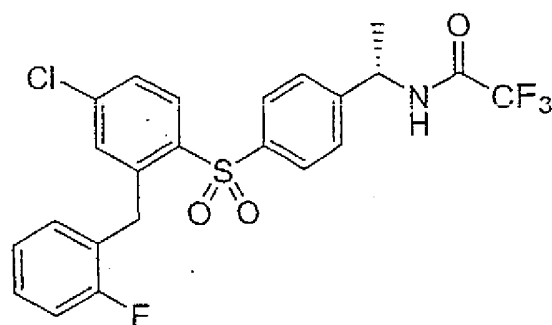
Příklad IX



Sloučenina 21

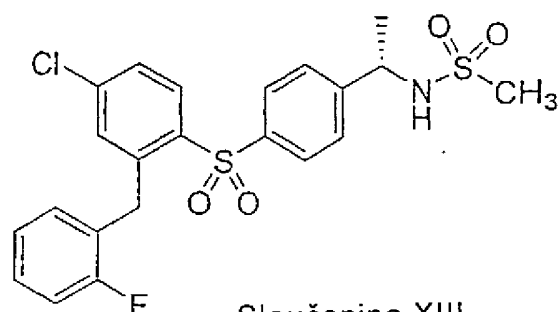
Sloučenina 21. V baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 5 (400 mg, 1,0 mmol) v suchém THF (5 ml) a ochlazena na -78 °C. Byl přidán roztok *n*-BuLi (1,0 M v hexanech, 1,9 ml, 1,9 mmol) a reakční směs byla míchána 30 min. Byl přidán 2-fluorbenzaldehyd (200 mg, 1,6 mmol) a reakční směs byla míchána při -78 °C po dobu 3 h. Reakce byla potom ukončena nasyceným vodným roztokem NH_4Cl (20 ml). Byl přidán methylenchlorid (30 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta roztokem soli, potom sušena nad Na_2SO_4 a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu

(25% EtOAc/hexany) za poskytnutí 330 mg (62 %) sloučeniny 21 jako prášku.



Sloučenina 22

Sloučenina 22. Sloučenina 21 (10 mg) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (10 ml). Byl přidán triethylsilan (40 μl , 0,25 mmol), potom $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (20 μl , 0,16 mmol). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Po odstranění rozpouštědla byl surový produkt čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě (25% EtOAc/hexany) za poskytnutí 6,0 mg (62 %) sloučeniny 22 jako oleje.



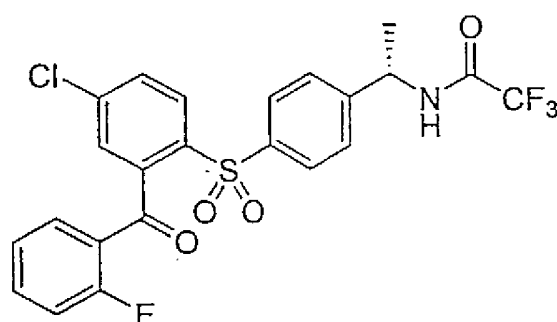
Sloučenina XIII

Sloučenina XIII. Sloučenina 22 (12 mg) byla rozpuštěna v methanolu (2 ml) při laboratorní teplotě. Byl přidán NaOH (1,0 M, 2 ml, 2,0 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 h. Rozpouštědlo bylo odstraněno, byly přidány CH_2Cl_2 (15 ml) a roztok soli (15 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována dalším CH_2Cl_2 (15 ml) a spojené organické vrstvy byly sušeny nad Na_2SO_4 a zakonzentrovány dosucha. Surový produkt byl potom rozpuštěn v CH_2Cl_2 (10 ml) a ochlazen na 0 °C. Byl přidán MsCl

(14 μ l, 0,18 mmol) a potom pyridin (30 μ l, 0,37 mmol). Reakční směs byla pomalu zahřívána na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Byl přidán roztok soli (15 ml) a směs byla extrahována. Organická vrstva byla sušena nad Na_2SO_4 a zakoncentrována dosucha. Surový produkt
 5 byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě (25% EtOAc/hexany) za poskytnutí 10 mg (86 %) sloučeniny XIII jako oleje.

Příklad X

10

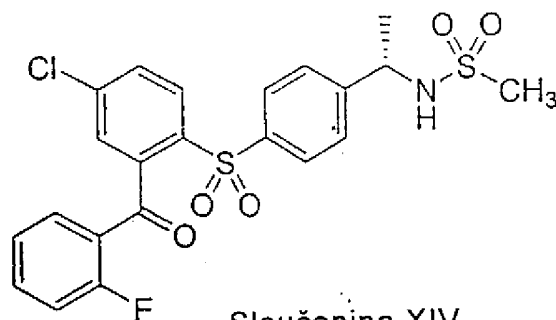


Sloučenina 23

15

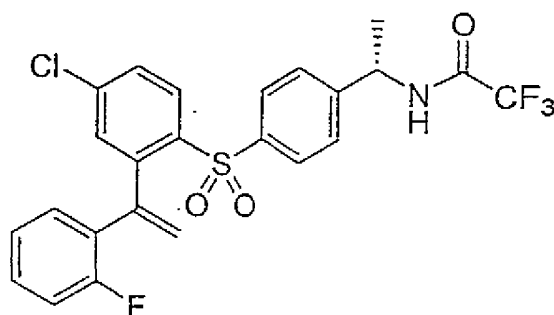
Sloučenina 23. Sloučenina 21 (330 mg, 0,64 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (20 ml) při laboratorní teplotě. Byl přidán celit (450 mg) a potom PCC (450 mg, 2,1 mmol). Směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Pevná látka byla odstraněna filtrací a organická vrstva byla promyta vodným roztokem NaHCO_3 a roztokem
 20 soli. Organická vrstva byla sušena nad Na_2SO_4 a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (33% EtOAc/hexany) za poskytnutí 310 mg (94 %) sloučeniny 23 jako prášku.

25



Sloučenina XIV

Sloučenina XIV. Sloučenina 23 (15 mg) byla rozpuštěna v methanolu (2 ml) při laboratorní teplotě. Byl přidán NaOH (1,0 M, 2 ml, 2,0 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno a byly přidány CH₂Cl₂ (15 ml) a roztok soli (15 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována dalším CH₂Cl₂ (15 ml) a spojená organická vrstva byla sušena nad Na₂SO₄ a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl potom rozpuštěn v CH₂Cl₂ (10 ml) a ochlazen na 0 °C. Byl přidán MsCl (15 µl, 0,19 mmol) a potom pyridin (30 µl, 0,37 mmol). Reakční směs byla pomalu zahřívána na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Roztok soli (15 ml) byl přidán a extrahován. Organická vrstva byla sušena nad Na₂SO₄ a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě (33% EtOAc/hexany) za poskytnutí 9 mg (62 %) sloučeniny XIV jako oleje.



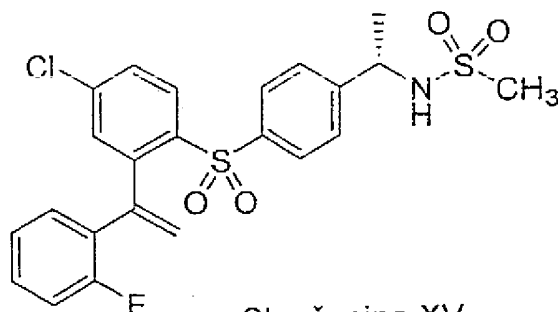
Sloučenina 24

Sloučenina 24.

Methyltrifenylfosfoniumbromid (430 mg, 1,2 mmol) usušený v sušárně a LHDMS (1,0 M v hexanech, 1,8 ml, 1,8 mmol) byly míchány v suchém THF (5 ml) při 0 °C 20 min, potom ohřáty na laboratorní teplotu a míchány 10 min. Po kapkách byl přidán roztok sloučeniny 23 (300 mg, 0,58 mmol) v THF (1 ml). Směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Byla přidána EtOAc (20 ml) a organický roztok byl promyt roztokem soli. Organická vrstva byla sušena nad Na₂SO₄ a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl čištěn preparativní

chromatografií na tenké vrstvě (25% EtOAc/hexany) za poskytnutí 260 mg (87 %) sloučeniny 24 jako oleje.

5

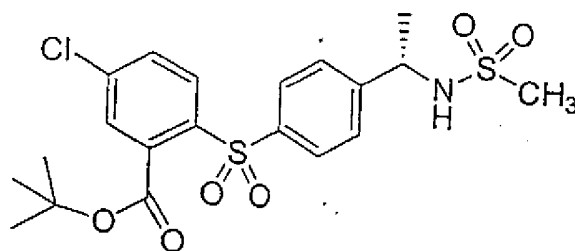


Sloučenina XV

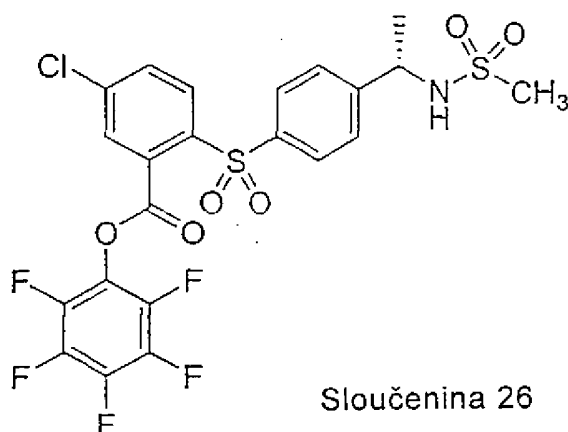
Sloučenina XV. Sloučenina 24 (200 mg, 0,39 mmol) byla
 10 rozpuštěna v methanolu (3 ml) při laboratorní teplotě. Byl přidán NaOH
 (1,0 M, 3 ml, 3,0 mmol) a směs byla míchána při 50 °C po dobu 2 h.
 Rozpouštědlo bylo odstraněno, byly přidány CH₂Cl₂ (20 ml) a roztok
 soli (20 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována
 dalším CH₂Cl₂ (15 ml) a spojené organické vrstvy byly sušeny nad
 15 Na₂SO₄ a zakoncentrovány dosucha. Surový produkt byl potom
 rozpuštěn v CH₂Cl₂ (15 ml) a ochlazen na 0 °C. Byl přidán MsCl
 (200 µl, 2,5 mmol) a potom pyridin (400 µl, 4,9 mmol). Reakční směs
 byla pomalu zahřívána na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Byl
 přidán roztok soli (15 ml) a organická vrstva oddělena, sušena nad
 20 Na₂SO₄ a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl čištěn
 preparativní chromatografií na tenké vrstvě (50% EtOAc/hexany) za
 poskytnutí 160 mg (82 %) sloučeniny XV jako oleje.

PříkladXI

25

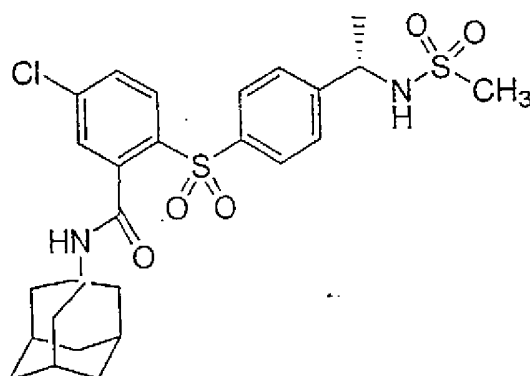


Sloučenina 25



Sloučenina 26

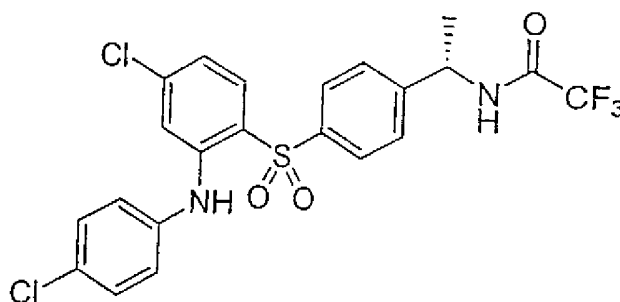
Sloučenina 26. Sloučenina 25 (1,3 g, 2,7 mmol) byla míchána při laboratorní teplotě se směsí $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TFA}$ (2 : 1,30 ml) po dobu 3 h. Reakční směs byla potom vlita do roztoku soli (40 ml). Vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována CH_2Cl_2 (3 x 30 ml) a spojené organické vrstvy byly sušeny nad Na_2SO_4 a zakonzentrovány dosucha. Surový produkt byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (30 ml). Byly přidány EDCI (0,75 g, 3,9 mmol) a pentafluorfenol (0,73 g, 4,0 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla extrahována zředěným vodným roztokem NaOH a promyta roztokem soli. Organická vrstva byla potom sušena nad Na_2SO_4 a zakonzentrována dosucha. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (33% EtOAc/hexany) za poskytnutí 1,15 g (72 %) sloučeniny 26 jako pěny.



Sloučenina XVI

Sloučenina XVI. Sloučenina 26 (50 mg) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (2 ml). Byl přidán 1-adamantanamin (21 mg, 0,14 mmol) a potom DIPEA (0,05 ml, 0,29 mmol). Reakční směs byla třepána přes noc. Reakční směs byla potom nanášena na pryskyřici Amberlyst 15 (300 mg, nanášené množství 4,1 mmol/g) a směs byla znovu třepána přes noc. Pryskyřice byla odstraněna filtrací. Filtrát byl smísen s karbonátovou pryskyřicí MP (Argonaut Technologies) (100 mg, nanášené množství 2,64 mmol/g) po dobu 4 h. Pryskyřice byla odstraněna filtrací a filtrát zakonzentrován za poskytnutí 33 mg (70 %) sloučeniny XVI jako prášku.

Příklad XII

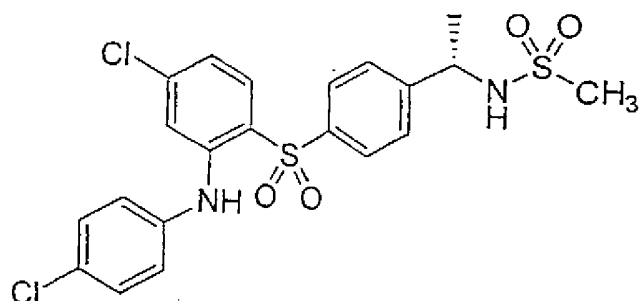


Sloučenina 27

Sloučenina 27. Sloučenina 5 (500 mg, 1,3 mmol) byla rozpuštěna v suchém THF (6 ml) při laboratorní teplotě. Byl přidán NaH (53 mg, 60%, 1,3 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Reakční směs byla potom ochlazená na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kapkách byl přidáván $n\text{-BuLi}$ (1,0 M v hexanech, 1,5 ml, 1,5 mmol) v atmosféře N_2 . Reakční směs byla míchána při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 40 min. Po kapkách byl přidán roztok I_2 (390 mg, 1,5 mmol) v THF (2 ml). Reakční směs byla míchána při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3 h a reakce byla potom ukončena nasyceným vodným roztokem NH_4Cl (20 ml). Byl přidán EtOAc (30 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta roztokem soli, potom sušena nad Na_2SO_4 , a zakonzentrována dosucha. Surový produkt (640 mg) byl použit bez dalšího čištění.

Surový produkt (60 mg) byl rozpuštěn v toluenu (2 ml) a byly přidány $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg), PtBu_3 (1 kapka), NaOtBu (14 mg, 0,15 mmol) a *p*-chloranilin (13 mg, 0,11 mmol). Směs byla udržována v uzavřené trubici a zahřívána na 120 °C 20 h. Po ochlazení byly přidány
 5 methylenchlorid (30 ml) a roztok soli (20 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta roztokem soli, potom sušena nad Na_2SO_4 a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě (20% EtOAc/hexany) za poskytnutí 18 mg (30 %) sloučeniny 27 jako prášku.

10

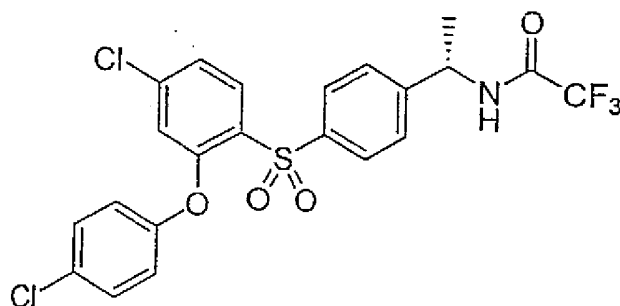


15

Sloučenina XVII

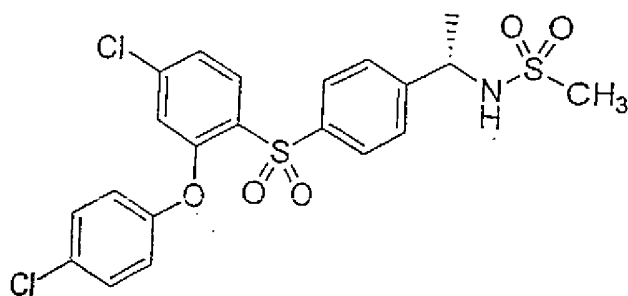
Sloučenina XVII. Sloučenina 27 (12 mg) byla rozpuštěna v methanolu (2 ml) při laboratorní teplotě. Byl přidán NaOH (1,0 M, 2 ml, 2,0 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu
 20 3 h. Rozpouštědlo bylo odstraněno, byly přidány CH_2Cl_2 (20 ml) a roztok soli (20 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována dalším CH_2Cl_2 (15 ml) a spojené organické vrstvy byly sušeny nad Na_2SO_4 a zakoncentrovány dosucha. Surový produkt byl
 25 potom rozpuštěn v CH_2Cl_2 (15 ml) a ochlazen na 0 °C. Byly přidány MsCl (15 μl , 0,19 mmol) a pyridin (30 μl , 0,37 mmol). Reakční směs byla pomalu zahřívána na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Byl přidán roztok soli (15 ml) a reakční směs byla extrahována CH_2Cl_2 . Organická vrstva byla sušena nad Na_2SO_4 a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na

tenké vrstvě (33% EtOAc/hexany) za poskytnutí 6,0 mg (52 %) sloučeniny XVII jako oleje.



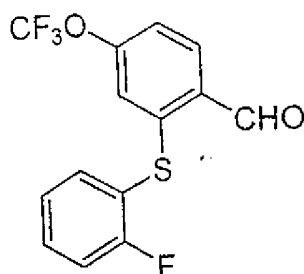
Sloučenina 28

5
10 **Sloučenina 28.** Sloučenina 5 (500 mg, 1,3 mmol) byla rozpuštěna v suchém THF (6 ml) při laboratorní teplotě. Byl přidán NaH (53 mg, 60%, 1,3 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 1 h. Reakční směs byla ochlazená na -78 °C a po kapkách byl přidáván *n*-BuLi (1,0 M, 1,5 ml, 1,5 mmol) v atmosféře N₂,
15 a teplota byla udržována při -78 °C 40 min. Po kapkách byl přidán roztok I₂ (390 mg, 1,5 mmol) v THF (2 ml). Reakční směs byla míchána při -78 °C po dobu 3 h. Reakce byla ukončena nasyceným vodným roztokem NH₄Cl (20 ml). Bylo přidáno EtOAc (30 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta roztokem soli, potom
20 sušena nad Na₂SO₄ a zakoncentrována dosucha. Surový produkt (640 mg) byl použit bez dalšího čištění. Surový produkt (60 mg) byl rozpuštěn v toluenu (2 ml) a byly přidány NaH (5 mg, 60%, 0,12 mmol), CuBr.Me₂S (34 mg, 0,17 mmol) a *p*-chlorfenol (15 mg, 0,12 mmol). Reakční směs byla udržována v uzavřené trubici a
25 zahřívána na 120 °C přes noc. Po ochlazení byly přidány CH₂Cl₂ (30 ml) a roztok soli (20 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta roztokem soli, potom sušena nad Na₂SO₄ a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě (20% EtOAc/hexany) za poskytnutí 19 mg (31 %) sloučeniny 28 jako prášku.
30



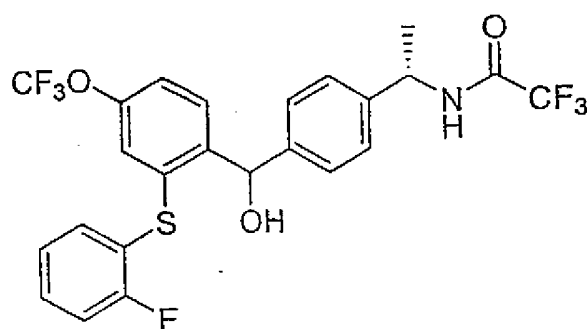
Sloučenina XVIII

5 **Sloučenina XVIII.** Sloučenina 28 (15 mg, 29 μmol) byla
 rozpuštěna v methanolu (2 ml) při laboratorní teplotě. Byl přidán NaOH
 (1,0 M, 2 ml, 2,0 mmol) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po
 10 dobu 2 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno a byly přidány CH_2Cl_2 (20 ml) a
 roztok soli (20 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla
 extrahována dalším CH_2Cl_2 (15 ml) a spojená organická vrstva byla
 sušena nad Na_2SO_4 a zakoncentrována dosucha. Surový produkt byl
 potom rozpuštěn v CH_2Cl_2 (15 ml) a ochlazen na 0 °C. Byl přidán MsCl
 15 (20 μl , 0,25 mmol) a potom pyridin (20 μl , 0,25 mmol). Reakční směs
 byla pomalu zahřívána na laboratorní teplotu a míchána přes noc.
 Roztok soli (15 ml) byl přidán a extrahován CH_2Cl_2 . Organická vrstva
 byla sušena nad Na_2SO_4 a zakoncentrována dosucha. Surový produkt
 byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě (50%
 20 EtOAc/hexany) za poskytnutí 7,0 mg (48 %) sloučeniny XVII jako oleje.

Příklad XIII

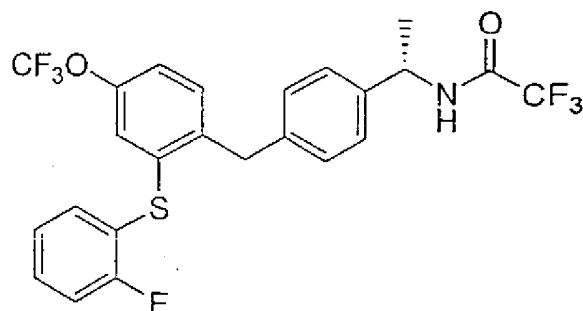
Sloučenina 29

Sloučenina 29. K roztoku N,N,N-trimethylethyldiaminu (1,2 ml, 8,6 mmol) v THF (8 ml) byl při -20 °C po kapkách přidán n-BuLi (1,6 M, 5,4 ml, 8,6 mmol). Po 15 min byl přidán 4-trifluormethoxybenzaldehyd (1,5 g, 7,8 mmol) v THF (8 ml). Směs byla
5 míchána 15 min a byl přidán další n-BuLi (1,6 M, 14,6 ml, 23 mmol). Reakční směs byla míchána při -20 °C po dobu 1 h, potom byla umístěna do mrazicího boxu při -20 °C 20 h. Směs byla ochlazena na -40 °C a byl přidán roztok bis(2-fluorfenyl)disulfidu (4,0 g, 15,7 mmol) ve 30 ml THF. Reakční směs byla míchána při -35 °C po dobu 3 h.
10 Reakční směs byla vlita do 0,5 N HCl a extrahována EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem soli, sušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zakoncentrována na olej. Čištění chromatografií na silikagelu (3% EtOAc/hexany) poskytlo 1,55 g (62 %) sloučeniny 29 jako pevné látky.



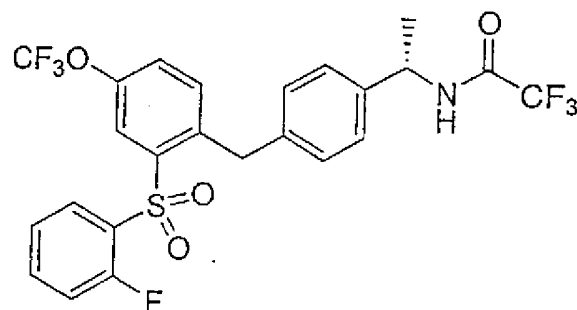
Sloučenina 30

Sloučenina 30. Methyllithium (3,25 ml, 5 mmol, 1,4 M ether) bylo přidáno k roztoku sloučeniny 1 (1,22 g, 4 mmol) při -70 °C. Po 10 min byl přidán n-BuLi (1,6 M v hexanech, 2,83 ml, 5 mmol) a směs byla míchána 30 min. Byl přidán roztok sloučeniny 29 (1,44 g,
25 4,55 mmol), rozpuštěné v THF (15 ml). Získaná směs byla míchána při -70 °C 2,5 h, reakce byla ukončena vodou, směs byla ohřáta na 0 °C a potom extrahována 2 x 50 ml EtOAc. Organická vrstva byla promyta vodou, sušena (Na₂SO₄), zfiltrována a zakoncentrována na olej. Čištění chromatografií na silikagelu (EtOAc : hexany) poskytlo
30 sloučeninu 30 (1,4 g, 58 %) jako gumu.



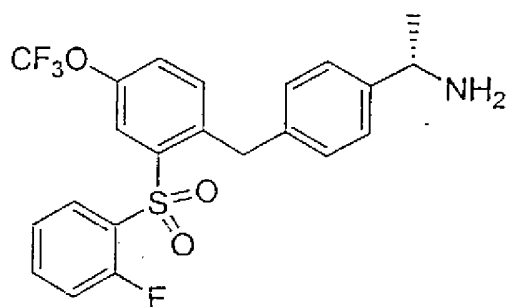
Sloučenina 31

Sloučenina 31. Triethylsilan (3,5 ml, 22,5 mmol) byl přidán k roztoku sloučeniny 30 (0,6 g, 1,125 mmol) v CH_2Cl_2 (30 ml) a potom byl přidán etherát fluoridu boritého (0,32 ml, 1,94 mmol). Po míchání po dobu 15 min při laboratorní teplotě byla reakční směs zředěna 50 ml CH_2Cl_2 , promyta vodou, sušena nad Na_2SO_4 , zfiltrována a zakoncentrována za poskytnutí a pevné látky. Čištění preparativní chromatografií na tenké vrstvě (25% EtOAc/hexany (1 : 3) poskytlo sloučeninu 31 (0,47 g, 89 %) jako pevnou látku.



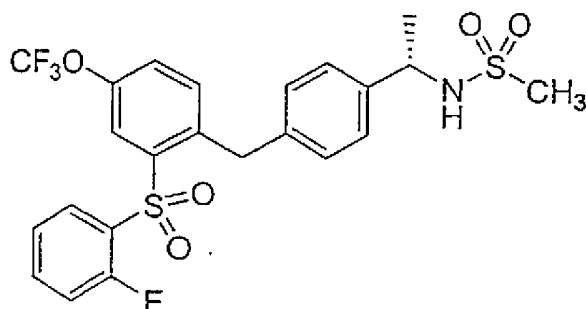
Sloučenina 32

Sloučenina 32. MCPBA (1,56 g (56%), 5,09 mmol) byla přidána k roztoku sloučeniny 31 (0,47 g, 0,9 mmol) v CH_2Cl_2 (30 ml) při laboratorní teplotě. Po míchání 16 h byla reakční směs promyta 5% vodným roztokem NaHSO_3 , vodným roztokem NaHCO_3 a vodou. Organické podíly byly sušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrovány a zakoncentrovány za poskytnutí sloučeniny 31 (0,4 g, 82 %) jako pevné látky.



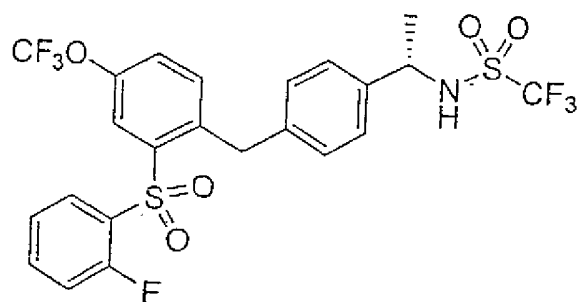
Sloučenina 33

Sloučenina 33. 1 M vodný roztok LiOH (9,7 ml, 9,7 mmol) byl přidán k roztoku sloučeniny 32 (1,78 g, 3,2 mmol) v 1,4-dioxanu (15 ml). Získaná směs byla míchána přes noc. Rozpouštědlo bylo
 10 odpařeno za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v 50 ml CH₂Cl₂ a promyt 10 ml roztoku soli. Organické podíly byly sušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zakoncentrovány na olej, který byl použit v příštím kroku bez dalšího čištění.



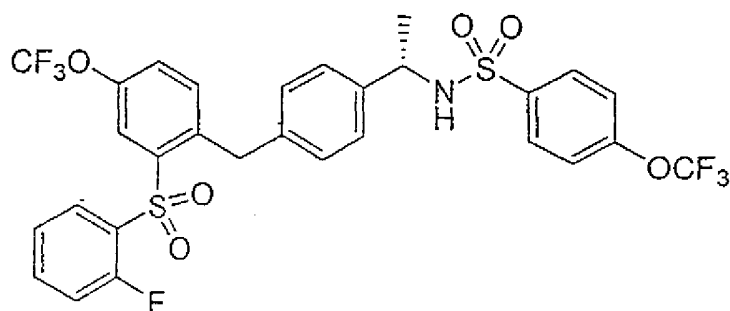
Sloučenina 34

Sloučenina 34. Triethylamin (0,28 ml, 2 mmol) byl přidán k roztoku sloučeniny 33 (0,18 g, 0,4 mmol) v CH₂Cl₂ při laboratorní teplotě, a potom byl přidán MsCl (0,061 ml, 7,9 mmol) v 0,2 ml CH₂Cl₂. Směs byla míchána přes noc, potom promyta 2 x 10 ml vody,
 25 sušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zakoncentrována za poskytnutí oleje. Olej byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě s použitím směsi EtOAc : hexany (1 : 1) jako rozpouštědla za poskytnutí sloučeniny 34 (0,137g, 65 %) jako pevné látky.



Sloučenina XIX

Sloučenina XIX. Triethylamin (0,296 ml, 2,1 mmol) byl přidán k roztoku sloučeniny 33 (0,4 g, 0,9 mmol) v 8 ml CH_2Cl_2 , ochlazenému na 0 °C a potom byl přidán roztok anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové (0,54 g, 1,9 mmol) v CH_2Cl_2 (5 ml). Směs byla míchána při 0 °C po dobu 3 h, promyta vodou, sušena nad Na_2SO_4 , zfiltrována, zakoncentrována za sníženého tlaku za poskytnutí surové sloučeniny XIX. Surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě s použitím směsi 33% EtOAc : hexany za poskytnutí sloučeniny XIX jako pevné látky (0,32 g, 62 %).

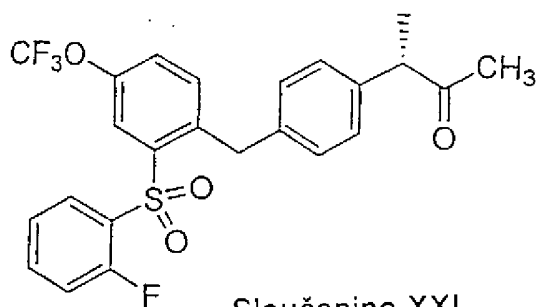
Příklad XIV

Sloučenina XX

Sloučenina XX. Triethylamin (0,018 ml, 0,129 mmol) byl přidán k roztoku sloučeniny 33 (0,05 g, 0,11 mmol) v CH_2Cl_2 (1,5 ml) a potom byl přidán 4-(trifluormethoxy)benzensulfonylchlorid (0,02 ml, 0,118 mmol) v CH_2Cl_2 při laboratorní teplotě. Míchání pokračovalo 10 h. Reakční směs byla zředěna 50 ml CH_2Cl_2 , promyta vodou,

sušena nad Na_2SO_4 , zfiltrována a zakoncentrována za sníženého tlaku. Surový produkt byl čištěn PTLC (33% EtOAc : hexany za poskytnutí sloučeniny XX jako pevné látky (0,048 g, 65 %).

5



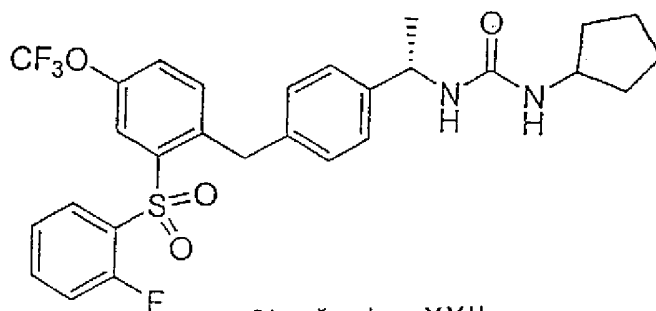
Sloučenina XXI

10

Sloučenina XXI. Triethylamin (0,012 ml, 0,086 mmol) byl přidán k roztoku sloučeniny 33 (0,033 g, 0,073 mmol) v CH_2Cl_2 (1 ml) při -5°C . Byl přidán roztok acetylchloridu (0,0057 ml, 0,08 mmol) v 0,5 ml CH_2Cl_2 . Směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Organické vrstvy byly promyty vodou a potom sušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrovány a potom zakoncentrovány za sníženého tlaku. Získaná surová látka byla čištěna PTLC (EtOAc) za poskytnutí sloučeniny XXI jako pevné látky (0,009 g, 25 %).

15

20



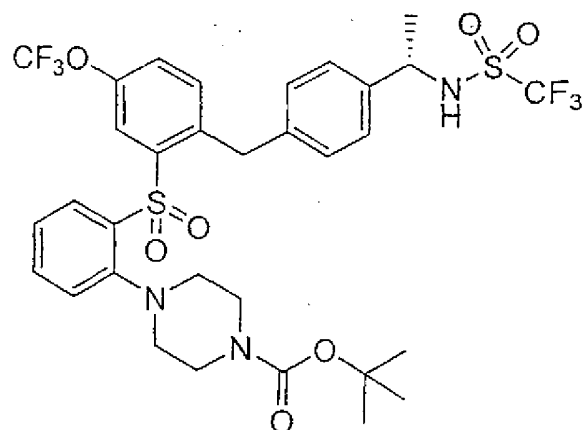
Sloučenina XXII

Sloučenina XXII. Cyklopentylisokyanát (0,0135 g, 0,12 mmol) byl přidán jako roztok v CH_2Cl_2 (0,5 ml) k roztoku sloučeniny 33 (0,05 g, 0,11 mmol) v CH_2Cl_2 (1 ml). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Rozpouštědlo bylo odpařeno za

25

sníženého tlaku a surový produkt byl čištěn PTLC (EtOAc/hexany 1 : 2) za poskytnutí sloučeniny XXII (0,04 g, 65 %).

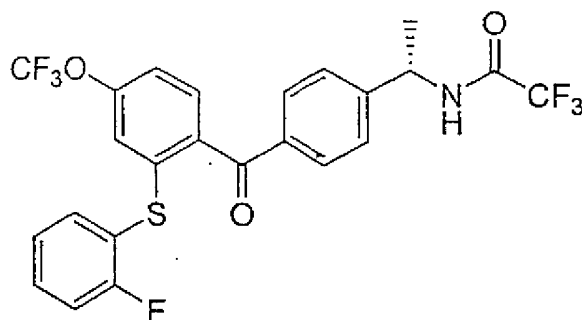
Příklad XV



Sloučenina XXIII

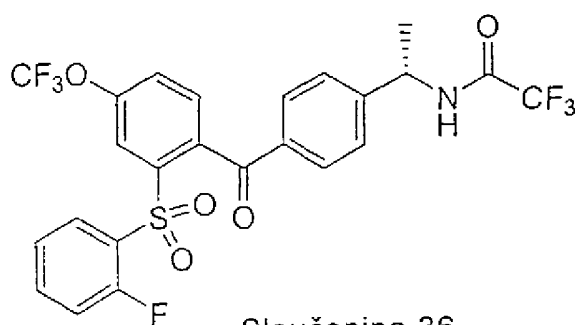
Sloučenina XXIII. N-Boc-piperazin (0,5 g, 2,68 mmol) byl přidán k roztoku sloučeniny XIX (0,2 g, 0,34 mmol) v CH₃CN (10 ml). Reakční směs byla zahřívána na 80 °C 72 h. Byl přidán další N-Boc-piperazin (0,25 g, 1,34 mmol) a směs byla zahřívána na 80 °C dalších 16 h. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku a surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě (50% EtOAc : hexany) za poskytnutí sloučeniny XXIII jako pevné látky (0,096 g, 37 %).

Příklad XVI



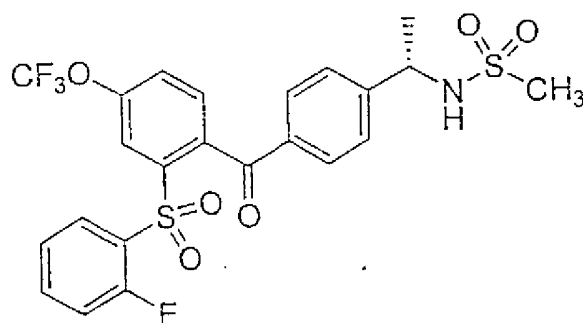
Sloučenina 35

Sloučenina 35. Pyridiniumchlorchromát (0,194 g, 0,899 mmol) byl přidán ke směsi sloučeniny 30 (0,4 g, 0,75 mmol) a celitu (0,4 g) v CH_2Cl_2 (10 ml) při laboratorní teplotě. Směs byla míchána 18 h, zfiltrována přes celit a zakoncentrována. Surový materiál byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě s použitím směsi 33% EtOAc : hexany, za získání sloučeniny 35 (0,4 g, 100 %).



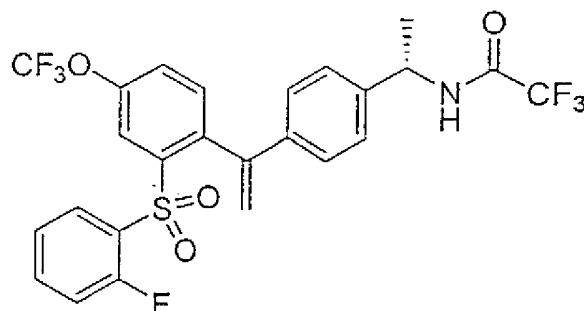
Sloučenina 36

Sloučenina 36. MCPBA (1,29 g (56%), 4,18 mmol) byla přidána k roztoku sloučeniny 35 (0,4 g, 0,75 mmol) v CH_2Cl_2 (20 ml) a směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 18 h. Reakční směs byla promyta 5% vodným roztokem NaHSO_3 , 5% NaHCO_3 , a vodou. Organické podíly byly sušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrovány a zakoncentrovány. Surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě s použitím směsi EtOAc : hexany (1 : 1) za poskytnutí sloučeniny 36 (0,34 g, 80 %).



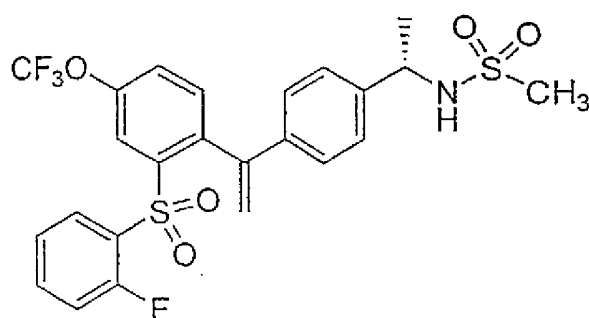
Sloučenina 37

Sloučenina 37. Sloučenina 36 byla převedena na sloučeninu 37 použitím podobného postupu jako bylo posáno v příkladu 11.



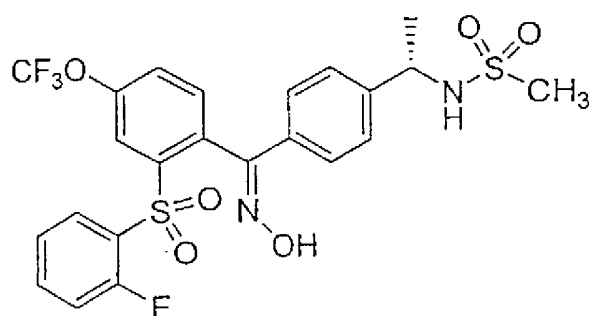
Sloučenina 38

Sloučenina 38. LHMDs (0,9 ml, 1 M roztok THF, 0,896 mmol)
 byl přidán k suspenzi methyltrifenylfosfoniumbromidu (0,215 g,
 0,6 mmol) v bezvodém THF (10 ml) při 0 °C. Směs byla míchána při
 0 °C 20 min, potom 10 min při laboratorní teplotě. Byl přidán roztok
 sloučeniny 36 (0,17 g, 0,3 mmol) v THF (8 ml) a míchání pokračovalo
 10 h při laboratorní teplotě. Směs byla zředěna EtOAc a promyta
 vodou. Organické podíly byly sušeny nad bezvodým Na₂SO₄,
 zfiltrvány a zakoncentrovány. Surový produkt byl čištěn preparativní
 chromatografií na tenké vrstvě s použitím směsi EtOAc : hexany (1 : 3)
 za poskytnutí sloučeniny 38 jako pevné látky (0,09 g, 54 %).



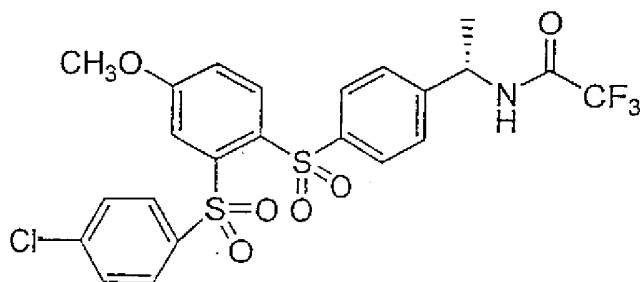
Sloučenina XXIV

Sloučenina XXIV. Sloučenina 38 byla převedena na sloučeninu
 XXIV použitím podobného postupu jako bylo posáno v příkladu 11.



Sloučenina XXV

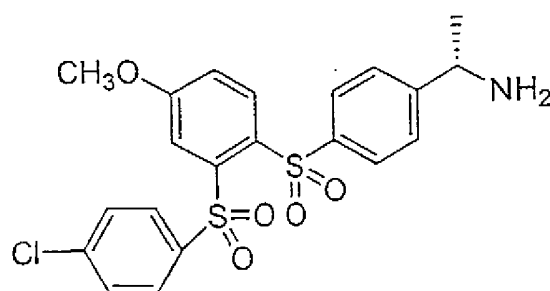
Sloučenina XXV. Hydroxylaminhydrochlorid (0,076 g, 1,09 mmol) byl přidán k roztoku sloučeniny 37 (0,03 g, 0,055 mmol) v pyridinu (0,5 ml). Směs byla zahřívána na 80 °C 24 h. Směs byla ochlazená na laboratorní teplotu a Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v 50 ml CH₂Cl₂ a promyt vodou a roztokem soli. Organické podíly byly sušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zakoncentrovány za poskytnutí surové sloučeniny XXV, která byla čištěna preparativní chromatografií na tenké vrstvě (EtOAc/hexany, 1 : 3) za poskytnutí sloučeniny XXV jako pevné látky (0,01 g, 33 %).

Příklad XVII

Sloučenina 39

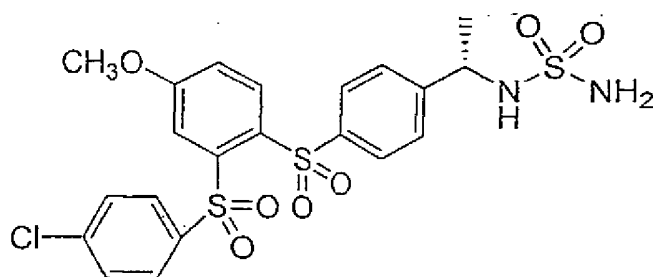
Sloučenina 39. V baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byla rozpuštěna sloučenina 2 (4,00 g, 10,32 mmol) v bezvodém THF (41 ml) a ochlazená na -78 °C. Byl přidán roztok n-BuLi (2,5 M v hexanech, 8,25 ml, 20,6 mmol) a reakční směs byla míchána 25 min. Byl přidán bis-4-chlorfenyldisulfid (3,10 g/10,8 mmol) a reakční směs

byla míchána při -78 °C po dobu 3 h, potom mezi -78 °C a -10 °C po dobu 3 h. Reakce byla ukončena pufrům pH 7,0 s fosforečnanem sodným (1,0 M, 50 ml). Reakční směs byla rozdělena mezi EtOAc a vodu. Organická vrstva byla promyta roztokem soli, potom sušena Na₂SO₄ a zakoncentrována dosucha. Surový produkt (5,44 g pěny) byl rozpuštěn v CH₂Cl₂ (120 ml) a ochlazen na 0 °C. Byla přidána MCPBA (7,24 g). Ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě přes noc. Byly přidány vodný roztok NaHCO₃ a CH₂Cl₂ a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodným roztokem NaHSO₃, NaHCO₃, H₂O a roztokem soli, potom sušena MgSO₄. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (35% až 40% gradient EtOAc/hexany), za poskytnutí 1,86 g (32 %) sloučeniny 39.



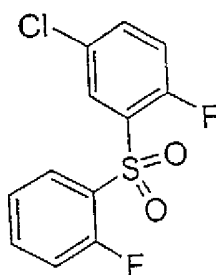
Sloučenina 40

Sloučenina 40. Sloučenina 39 (1,52 g, 2,70 mmol) byla rozpuštěna v dioxanu (9 ml) a ochlazená na 0 °C. Byl přidán LiOH (1,0 M vod., 3 ml, 3 mmol) a reakční směs byla ponechána míchat přes noc, během které se směs ohřála na laboratorní teplotu. Rozpouštědla byla odstraněna. Byly přidány CH₂Cl₂ a vodný roztok NaOH a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována dalším CH₂Cl₂ a spojená organická vrstva byla sušena Na₂SO₄ a zakoncentrována za poskytnutí 0,85 g (68 %) sloučeniny 40.



Sloučenina XXVI

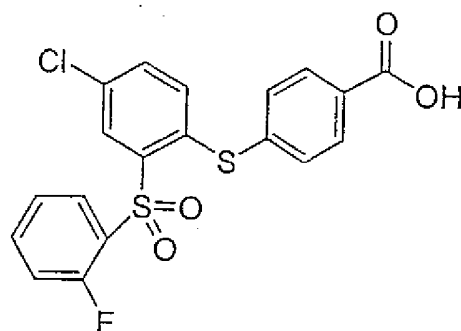
Sloučenina XXVI. Sloučenina 40 (143 mg, 0,307 mmol) byla rozpuštěna v dioxanu a byl přidán sulfamid (0,128,1,33 mmol). Reakční směs byla míchána pod zpětným chladičem 24 h, potom
 10 ponechána ochladit na laboratorní teplotu a zakonzentrována. Reakční směs byla čištěna preparativní chromatografií na tenké vrstvě (5% MeOH/CH₂Cl₂) za poskytnutí 54 mg (32 %) sloučeniny XXVI.

Příklad XVIII

Sloučenina 41

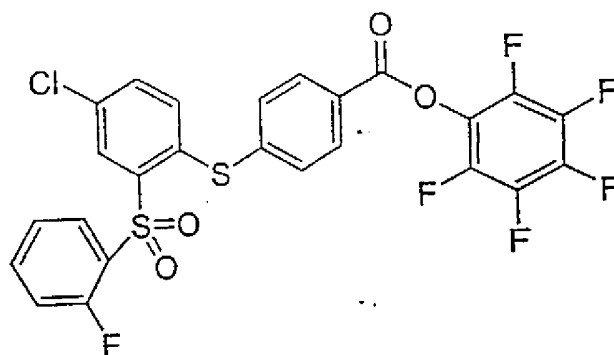
Sloučenina 41. V baňce usušené nad plamenem v atmosféře dusíku byl rozpuštěn 1-chlor-4-fluorbenzen (7,36 g, 56,4 mmol) v bezvodém THF a směs byla ochlazena v lázni suchý led/aceton. Nyl
 25 přidán n-BuLi (2,5 M v hexanech, 22,5 ml, 56,3 mmol) a reakční směs byla míchána 50 min. Byl přidán 2-fluorbenzensulfonylfluorid (10,3 g, 57,8 mmol) a reakční směs byla ponechána míchat přes noc, v průběhu které se směs ohřála na laboratorní teplotu. Byl přidán nasycený vodný roztok NH₄Cl (100 ml), potom EtOAc (100 ml) a vrstvy

byly odděleny . Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem soli, potom sušena MgSO_4 . Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (10% EtOAc/hexany) za poskytnutí sloučeniny 41 (2,55 g, 16 %) jako pevné látky.



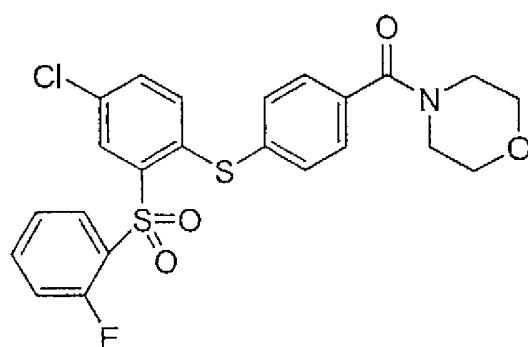
Sloučenina 42

Sloučenina 42. Kyselina 4-merkaptobenzoová (0,54 g, 3,50 mmol) byla rozpuštěna v DMA (10 ml) a ochlazená v ledové lázni. Byl přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 0,30 g, 7,5 mmol) a reakční směs byla míchána 20 min. Ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla míchána po dobu 1 h. Baňka byla znovu ochlazená na 0 °C a byla přidána sloučenina 41 (1,0 g, 3,46 mmol) rozpuštěná v DMA (5 ml). Reakční směs byla míchána při 0 °C 30 min, potom ponechána ohřát na laboratorní teplotu a míchána přes noc. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 a promyta 5% vodným roztokem HCl, vodou a roztokem soli. Organická vrstva byla sušena Na_2SO_4 a rozpouštědla byla odstraněna. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (5% MeOH/ CH_2Cl_2) za poskytnutí sloučeniny 42 jako pevné látky (1,04 g, 71 %).



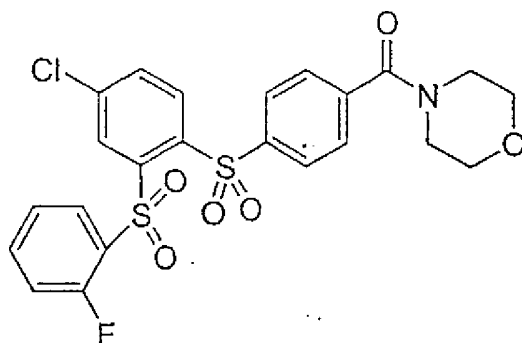
Sloučenina 43

Sloučenina 43. Pentafluorfenol (0,91 g, 4,94 mmol) a sloučenina 42 (1,04 g, 2,46 mmol) byly rozpuštěny ve 30 ml CH_2Cl_2 a byl přidán EDCl. Reakční směs byla míchána přes noc a zředěna vodou a CH_2Cl_2 . Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla promyta vodou a sušena Na_2SO_4 . Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (5% EtOAc/hexany) za poskytnutí 0,9 g (62 %) sloučeniny 43 jako pevné látky.



Sloučenina XXVII

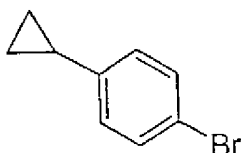
Sloučenina XXVII. Sloučenina 43 (0,15 g, 0,25 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (5 ml). Byly přidány morfolin (44 mg, 0,51 mmol) a DIPEA (49 mg, 0,38 mmol) a reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 2 h. Reakční směs byla zředěna EtOAc a promyta 5% vodným roztokem NaHCO_3 , vodou a roztokem soli. Organická vrstva byla sušena Na_2SO_4 a rozpouštědla byla odstraněna. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (50% EtOAc/hexany) za poskytnutí 98 mg (77 %) sloučeniny XXVII.



Sloučenina XXVIII

Sloučenina XXVIII. Sloučenina XXXVII (72 mg, 0,146 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (3 ml) a byla přidána MCPBA (přibližně 50%, 0,11 g, přibližně 0,36 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc, potom zředěna CH_2Cl_2 . Reakční směs byla promyta vodným roztokem Na_2CO_3 a vodou, potom sušena Na_2SO_4 . Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu (60% EtOAc/hexany) za poskytnutí 61 mg (79 %) sloučeniny XXXVIII jako pevné látky.

10

Příklad XIX

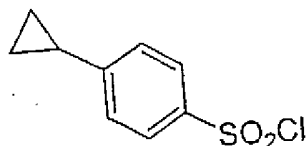
15

Sloučenina 44

Sloučenina 44. Cyklopropylbenzen (48,5 g, 410 mmol), ledová kyselina octová (510 ml) a octan sodný (38,9 g, 474 mmol) byly vloženy do kulové baňky. Baňka byla ochlazena v lázni led-voda. Roztok bromu (66,3 g, 414 mmol) rozpuštěného ve 105 ml kyseliny octové byl po kapkách přidáván v průběhu 90 min. Reakční směs byla míchána při teplotě mezi 0 °C a 10 °C po dobu 5 h. Reakční směs byla potom ponechána ohřát na laboratorní teplotu přes noc. Byly přidány hexany (1300 ml) a voda (250 ml). Vodný roztok NaHSO_3 (1 M) byl přidáván, dokud se barva reakční směsi nezměnila ze žluté na bezbarvou. Vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou, 1 M vodným roztokem Na_2CO_3 a roztokem soli, potom sušena Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím hexanů jako mobilní

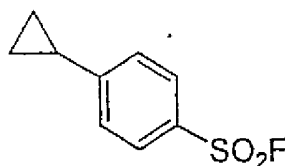
25

fáze, za poskytnutí 17 g p-cyklopropylbrombenzenu (21 %) (sloučenina 44).



Sloučenina 45

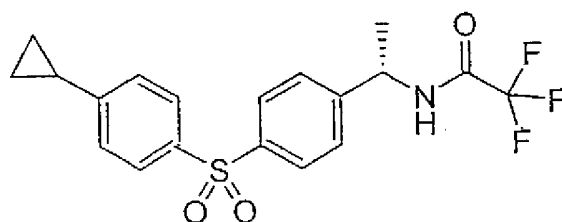
Sloučenina 45. Baňka byla usušena nad plamenem v atmosféře dusíku. Byla přidána sloučenina 44 (10,0 g, 50,7 mmol), potom suchý THF (100 ml). Získaný roztok byl ochlazen na -78 °C. Po kapkách byl přidáván stříkačkou roztok n-butyllithia v hexanech (2,27 M, 22,35 ml, 50,7 mmol). Reakční směs byla míchána 10 min. Plynný SO₂ byl probubláván reakční směsí, dokud pH vzorku reakční směsi při smísení s vodou nebylo <1. Reakční směs byla míchána 30 min při -78 °C. Ledová lázeň byla odstraněna a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Reakční směs byla míchána dalších 30 min při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zakoncentrována za poskytnutí pevné látky. Byly přidány CH₂Cl₂ (500 ml) a N-chlorsukcinamid (10,2 g, 76 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 4 h při laboratorní teplotě. Byly přidány voda a CH₂Cl₂ a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem soli, potom sušena MgSO₄. Roztok byl zfiltrován a rozpouštědla byla odpařena za poskytnutí 13,3 g surového p-cyklopropylbenzenesulfonylchloridu (sloučenina 45).



Sloučenina 46

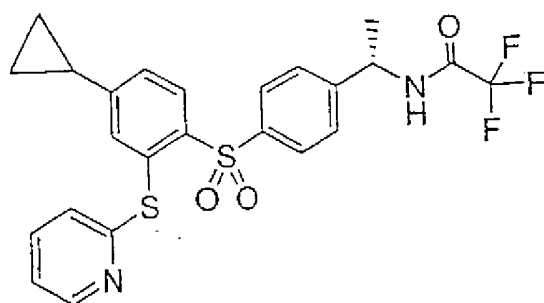
Sloučenina 46. Surová sloučenina 45 (13,3 g) byla rozpuštěna ve 200 ml acetonu a 60 ml vody. Byl přidán fluorid draselný (7,12 g, 122 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zředěna EtOAc a promyta vodou. Organická vrstva byla sušena Na_2SO_4 , zfiltrována a zakoncentrována dosucha za poskytnutí 9,80 g (97 %) surového p-cyklopropylbenzensulfonylfluoridu (sloučenina 46).

10



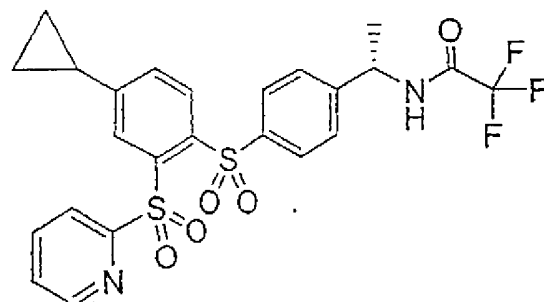
Sloučenina 47

Sloučenina 47. Baňka byla usušena nad plamenem v atmosféře dusíku. Byla přidána sloučenina 1 (44,29 g, 150 mmol), potom 500 ml bezvodého THF. Baňka byla ochlazena na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a v průběhu 40 min byl přidán roztok n-butyllithia v hexanech (1,77 M, 154 ml, 272 mmol). Reakční směs byla míchána 1,5 h při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, potom převedena jehlou do roztoku surového p-cyklopropylbenzensulfonylfluoridu (27,2 g, 135 mmol) rozpuštěného ve 200 ml bezvodého THF v průběhu 1,5 h. Reakční směs byla míchána po dobu 1 h. Byla přidána voda, potom EtOAc. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla promyta vodným roztokem NH_4Cl , vodou a roztokem soli, potom sušena Na_2SO_4 . Rozpouštědla byla odstraněna, a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně silikagelu (25% až 33% gradient EtOAc/hexany mobilní fáze) za poskytnutí 24,5 g (45 %) sloučeniny 47.



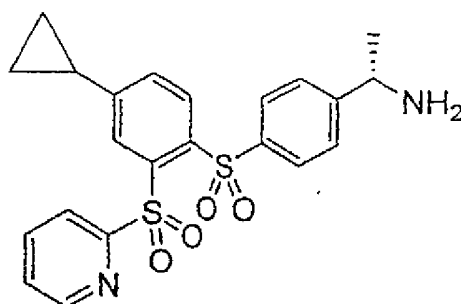
Sloučenina 48

Sloučenina 48. Baňka byla usušena nad plamenem v atmosféře dusíku. Sloučenina 47 (16,33 g, 41,1 mmol) byla rozpuštěna ve 400 ml bezvodého THF a ochlazena na -78 °C. Po kapkách byl stříkačkou
 10 přidáván roztok n-butyllithia v hexanech (2,3 M, 35,7 ml, 82,1 mmol). Reakční směs byla míchána 1,5 h při -78 °C. Byl přidán roztok 2,2'-
 -dithiodipyridinu (8,89 g, 41,1 mmol) rozpuštěného ve 40 ml THF a reakční směs byla míchána po dobu 2 h. Chladná lázeň byla
 odstraněna a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní
 15 teplotu přes noc. Reakční směs byla ochlazena lázní led-voda a reakce byla ukončena 10 ml vody. Reakční směs byla zředěna EtOAc
 a promyta nasyceným vodným roztokem NH₄Cl, vodou a roztokem soli. Organická vrstva byla sušena Na₂SO₄ a zakoncentrována. Surový
 produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím směsi
 20 1 : 2 EtOAc/hexany jako mobilní fáze, za poskytnutí 15,49 g (74 %) sloučeniny 48.



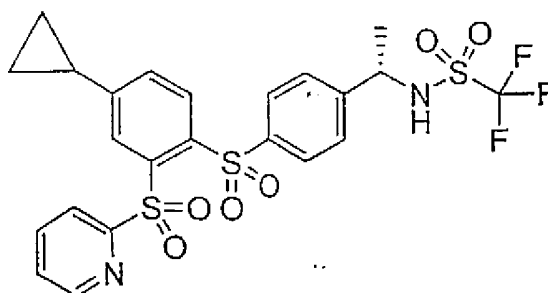
Sloučenina 49

Sloučenina 49. Sloučenina 48 (15,49 g, 30,6 mmol) byla rozpuštěna v 1 l CH_2Cl_2 a baňka byla umístěna při laboratorní teplotě do vodní lázně. Po částech byla přidána MCPBA (22,0 g, přibližně 74 mmol) a reakční směs byla ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 a promyta 10% vodným roztokem NaHCO_3 , vodou a roztokem soli, potom sušena Na_2SO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím gradientu 20% až 50% EtOAc/hexany jako mobilní fáze. Sloučenina 49 (9,4 g, 57 %) byla izolována jako pevná látka.



Sloučenina 50

Sloučenina 50. Sloučenina 49 (10,16 g, 18,87 mmol) byla rozpuštěna v 300 ml p-dioxanu a bylo přidáno 300 ml 1,0 M vodného roztoku LiOH. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po dobu 3 h. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 . Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla promyta vodou a roztokem soli, potom sušena Na_2SO_4 . Rozpouštědla byla odpařena za poskytnutí 9,0 g surové sloučeniny 50.

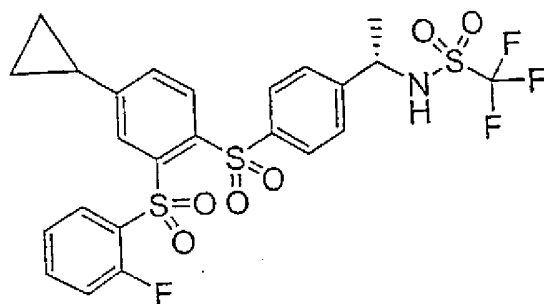


Sloučenina XXIX

Sloučenina XXIX. Surová sloučenina 50 (7,74 g, 17,5 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (250 ml). Byl přidán diisopropylethylamin (2,71 g, 21 mmol) a baňka byla ochlazena na -78°C . Po kapkách byl v průběhu 1 h přidáván roztok anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové (5,97 g, 21,1 mmol) rozpuštěný v CH_2Cl_2 (50ml). Reakční směs byla míchána po dobu 2 h při -78°C . Chladicí lázeň byla odstraněna a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu přes noc. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 a promyta vodou a roztokem soli. Organická vrstva byla sušena Na_2SO_4 a rozpouštědla byla odstraněna. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím směsi 1 : 2 EtOAc/hexany jako mobilní fáze za poskytnutí 8,61 g (85 %) sloučeniny XXIX.

Sloučenina XXIX: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,32 - 8,21 (m, 3H), 8,02 - 7,92 (m, 4H), 5,42 (d, 9 Hz, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 4H), 5,42 (d, 1H, 9 Hz), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,60 (d, 7 Hz, 3H), 1,20 - 1,17 (m, 2H), 0,97 - 0,89 (m, 1H).

20



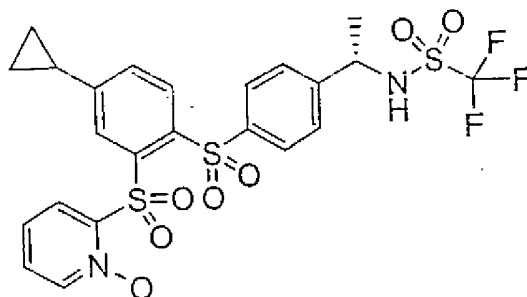
Sloučenina XXX

25

Sloučenina XXX. Sloučenina XXX byla připravena ze sloučeniny 47 s použitím postupů z příkladu II.

Sloučenina XXX: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,33 - 8,22 (m, 3H), 8,00 - 7,94 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 4H), 7,16

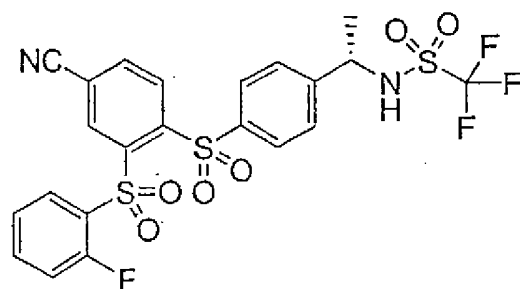
- 7,05 (m, 1H), 5,160 (d, 9 Hz, 1H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,65 (d, 7 Hz, 3H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 0,97 - 0,90 (m, 2H).



Sloučenina XXXI

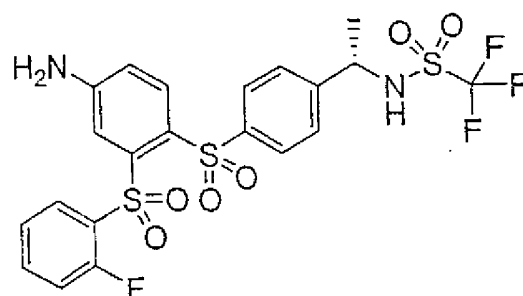
Sloučenina XXXI. Draselná sůl sloučeniny XXIX (56 mg, 0,09 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (5 ml) a byly přidány Na_2HPO_4 (0,13 g, 0,91 mmol) a komplex močovina-peroxid vodíku (85 mg, 0,90 mmol). Byla přidána kyselina trifluoroctová (47 mg, 0,22 mmol) a reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 4 h a potom ponechána míchat přes noc při laboratorní teplotě. Byly přidány další komplex močovina-peroxid vodíku (85 mg, 0,9 mmol) a TFAA (0,56 mmol) a reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem 6 h. Reakční směs byla ponechána ochladit na laboratorní teplotu a byla zředěna CH_2Cl_2 a vodou. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla promyta vodou, sušena Na_2SO_4 a zakoncentrována. Surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu s použitím EtOAc jako mobilní fáze za poskytnutí 34 mg (64 %) sloučeniny XXXI.

Sloučenina XXXI: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,38 - 8,29 (m, 2H), 8,17 (d, 8 Hz, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,56 - 7,36 (m, 5H), 6,11 (d, 8 Hz, 1H), 4,84 - 4,78 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,57 (d, 7 Hz, 3H), 1,21 - 1,12 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 2H).



Sloučenina XXXII

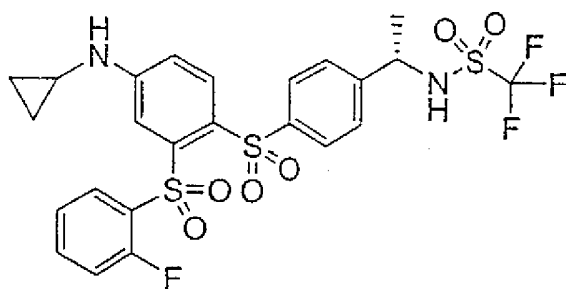
Sloučenina XXXII. Sloučenina V (0,50 g, 0,85 mmol), kyanid zinečnatý (65 mg, 0,55 mmol), práškový zinek (11 mg, 0,17 mmol), 1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen (21 mg, 0,04 mmol) a tris(dibenzylidin-
 10 aceton)dipaladium (17 mg, 0,129 mmol) byly přidány do 25 ml baňky. Byl přidán dimethylacetamid a reakční směs byla umístěna v atmosféře dusíku a zahřívána na 110 °C. Reakční směs byla míchána při 110 °C po dobu 4 h a potom rozdělena mezi EtOAc a vodu. Organická vrstva byla promyta 2M hydroxidem amonným, vodou
 15 a roztokem soli, a potom sušena MgSO₄. Odpaření rozpouštědla poskytlo 0,49 g oleje, který byl čištěn chromatografií na koloně slika gelu s použitím gradientu 20% až 25% EtOAc/hexany jako mobilní fáze za poskytnutí sloučeniny XXXII (0,20 g).



Sloučenina XXXIII

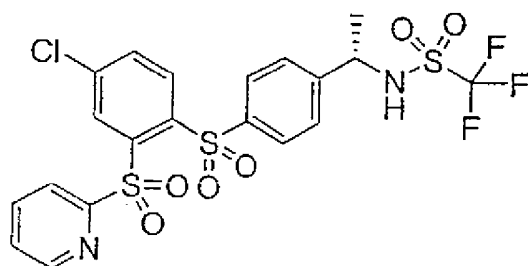
Sloučenina XXXIII. Sloučenina V (0,51 g, 0,87 mmol), tris-
 25 -(dibenzylidinaceton)dipaladium (40 mg, 0,04 mmol), 2- (dicyklohexyl-
 fosfino)bifenyl (36 mg, 0,103 mmol) a terc-butoxid sodný (204 mg, 2,12 mmol) byly přidány do Schlenckovy lahve v atmosféře dusíku. Byl

přidán toluen (2,5 ml) a potom benzofenonimin (210 mg, 1,15 mmol).
 Reakční směs byla míchána přes noc při 70 °C v atmosféře N₂.
 Reakční směs byla ponechána ochladit na laboratorní teplotu a byl
 přidán 1 M vodný roztok HCl. Reakční směs byla zředěna EtOAc a
 5 vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a roztokem
 soli, potom sušena MgSO₄. Získaný materiál byl zfiltrován a
 zakoncentrován za poskytnutí 0,37 g oleje. Surový produkt byl čištěn
 chromatografií na koloně slikagelu s použitím gradientu 25% až 50%
 EtOAc/hexany jako mobilní fáze a potom 5% MeOH/45% EtOAc/50%
 10 hexany jako mobilní fáze za poskytnutí 0,11 g oleje jako produktu.



Sloučenina XXXIV

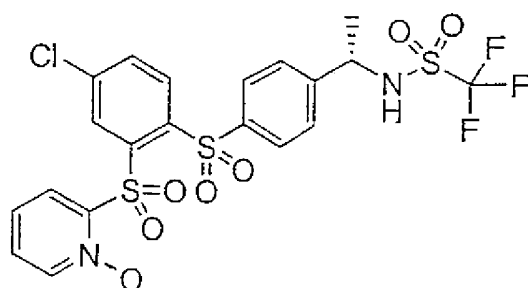
Sloučenina XXXIV. Sloučenina V (264 mg, 0,45 mmol), terc-
 -butoxid sodný (103 mg, 1,07 mmol), tris(dibenzylidenaceton)-
 -dipaladium (107 mg, 0,116 mmol) a 2-(di-terc-butylfosfino)bifenyl
 20 (61 mg, 0,20 mmol) byly přidány do Schlenckovy lahve v atmosféře N₂.
 Byly přidány THF (1,5 ml) a cyklopropylamin (0,6 g, 10,5 mmol) a
 reakční směs byla míchána 24 h při laboratorní teplotě. Byly přidány
 EtOAc a 1 M vodná HCl a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla
 promyta 1 M vodnou HCl, vodou a roztokem soli, potom sušena
 25 MgSO₄. Filtrace a odpaření rozpouštědel poskytly olej, který byl čištěn
 chromatografií na koloně slikagelu s použitím 25% EtOAc/hexany jako
 mobilní fáze. Sloučenina XXIV (109 mg) byla získána jako pěna.



Sloučenina XXXV

Sloučenina XXXV. Sloučenina XXXV byla připravena ze sloučeniny 5 způsobem popsanými v příkladu XIX.

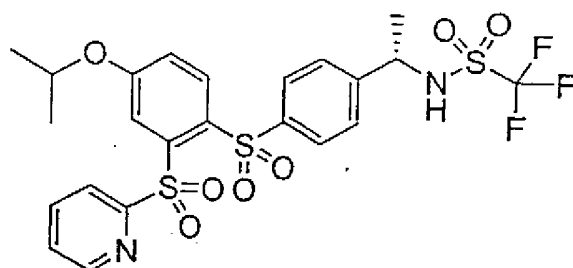
Sloučenina XXXV: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,88 (d, 1,2 Hz, 1 H), 8,51 - 8,56 (m, 2H), 8,31 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8,18 (dd, 8 Hz, 1 Hz, 1H), 8,08 - 7,96 (m, 3H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 5,51 (d, 9 Hz, 1H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 1,62 (d, 7 Hz, 3H).



Sloučenina XXXVI

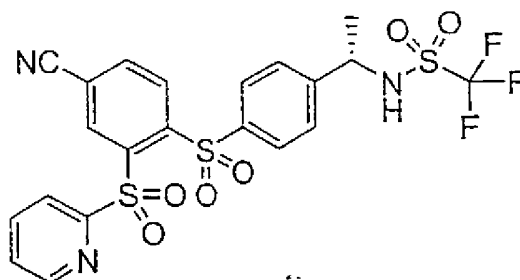
Sloučenina XXXVI. Sloučenina XXXVI byla připravena ze sloučeniny XXXV způsobem podle příkladu XIX.

Sloučenina XXXVI: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,19 (d, 7,8 Hz, 1H), 8,27 - 8,42 (m, 4H), 8,13 (dd, 7,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,93 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,78 - 7,63 (m, 2H), 7,59 (d, 8,4 Hz, 2H), 4,80 (m, 1H), 1,44 (d, 6,9 Hz, 3H).



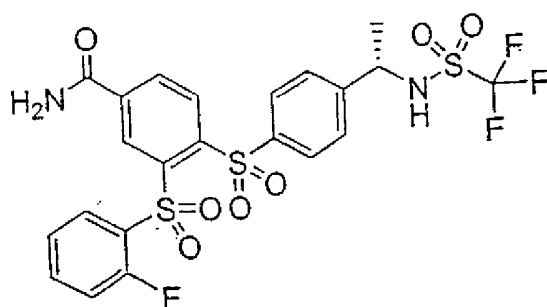
Sloučenina XXXVII

Sloučenina XXXVII. Sloučenina XXXV (0,312 g, 0,548 mmol) byla rozpuštěna ve 2-propanolu (20 ml) a byl přidán 1,0 M vodný roztok NaOH (10 ml). Reakční směs byla míchána při teplotách mezi 80 °C až 84 °C šest dnů. Reakční směs byla ponechána ochladit na laboratorní teplotu a byla částečně zakoncentrována. Byl přidán EtOAc a vrstvy byly odděleny. Vodný roztok byl okyselen 1 M vodnou H₂SO₄ a extrahován EtOAc. Spojená organická vrstva byla sušena MgSO₄ a zakoncentrována za poskytnutí 0,29 g oleje. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím gradientu 25% až 33% EtOAc/hexany jako mobilní fáze. Frakce obsahující sloučeninu XXVII byla přečištěna chromatografií na koloně slikagelu s použitím 3% MeOH/CH₂Cl₂ jako mobilní fáze za poskytnutí 0,05 g (15 %) sloučeniny XXXVII jako pevné látky.



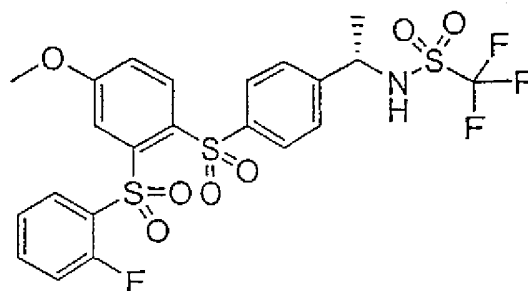
Sloučenina XXXVIII

Sloučenina XXXVIII. Sloučenina XXXVIII byla připravena ze sloučeniny XXXV postupem použitým pro přípravu sloučeniny XXXII.



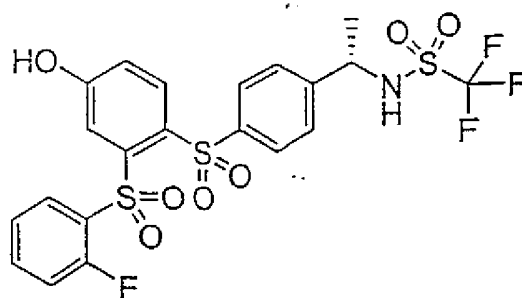
Sloučenina XXXIX

Sloučenina XXXIX. Sloučenina XXXII (0,10 g, 0,17 mmol) byla rozpuštěna v acetonu (1,5 ml) a vodě (1 ml). Byly přidány uhličitán draselný (3 mg, 0,022 mmol) a komplex močovina-peroxid vodíku (0,16 g, 1,70 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zředěna EtOAc a promyta vodou. Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě SiO_2 s použitím 50% EtOAc/hexany jako mobilní fáze za poskytnutí sloučeniny XXXIX (75 mg, 73 %) jako pevné látky.



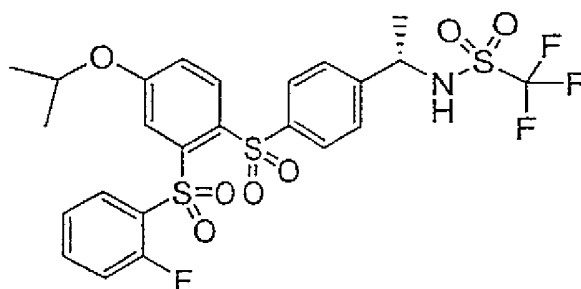
Sloučenina XXXX

Sloučenina XXXX. Sloučenina XXXX byla připravena ze sloučeniny 2 postupem popsaným v příkladu II.



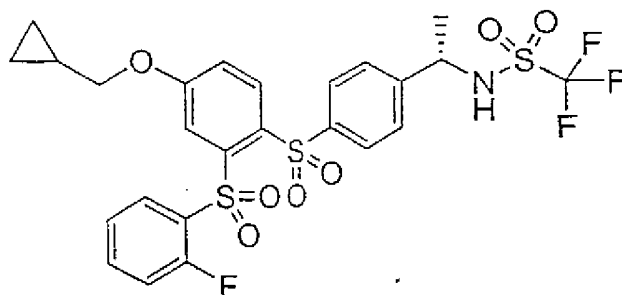
Sloučenina XXXXI

Sloučenina XXXXI. Sloučenina XXXXI byla připravena ze sloučeniny XXXX postupem použitým pro přeměnu sloučeniny 16 na sloučeninu X.



Sloučenina XXXXII

Sloučenina XXXXII. Sloučenina XXXXI (0,15 g, 0,264 mmol) byla rozpuštěna v DMA (5 ml). Byly přidány jodid draselný (0,22 g, 1,30 mmol), uhličitán cesný (0,19 g, 0,58 mmol) a 2-brompropan (49 mg, 0,398 mmol) a reakční směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě přes víkend. Byl přidán EtOAc a reakční směs byla promyta nasyceným vodným roztokem NH_4Cl a vodou. Organická vrstva byla sušena Na_2SO_4 a zakoncentrována. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím 3% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ jako mobilní fáze za poskytnutí 83 mg (51 %) sloučeniny XXXXII.

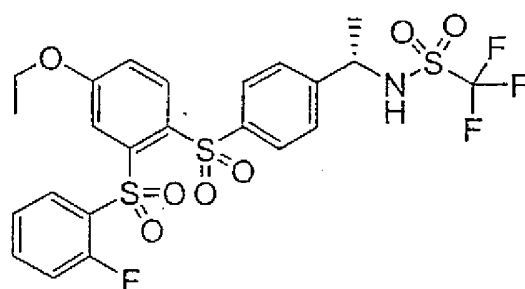


Sloučenina XXXXIII

Sloučenina XXXXIII. Sloučenina XXXXI (0,10 g, 0,176 mmol) byla rozpuštěna v DMF (2 ml). Byly přidány hydrid sodný (7 mg, přibližně 1,2 ekv.) a brommethylcyklopropan (26 mg, 0,19 mmol) a

reakční směs byla míchána při 50 °C po dobu 4 h a potom ponechána
ochladit na laboratorní teplotu. Byly přidány EtOAc a voda a vrstvy
byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a sušena Na₂SO₄.
Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl čištěn
5 chromatografií na koloně slikagelu s použitím 33% EtOAc/hexany jako
mobilní fáze za poskytnutí 15 mg (14 %) sloučeniny XXXXIII.

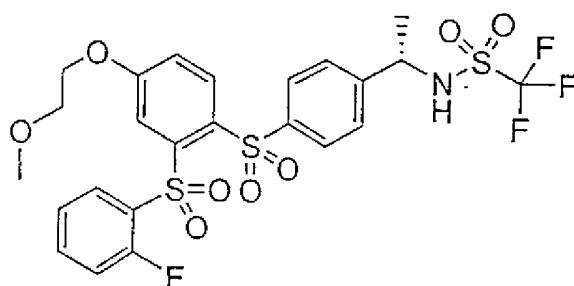
10



Sloučenina XXXXIV

Sloučenina XXXXIV. Sloučenina XXXXIV byla připravena
postupem použitým pro sloučeninu XXXXIII s použitím ethyljodidu jako
15 elektrofilního činidla a mícháním při laboratorní teplotě přes noc před
zpracováním.

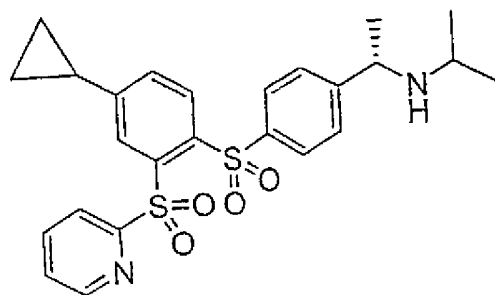
20



Sloučenina XXXXV

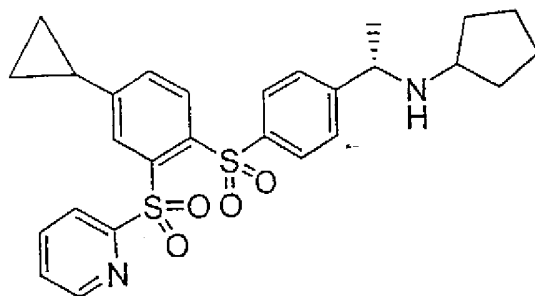
Sloučenina XXXXV. Sloučenina XXXXI (0,40 g, 0,70 mmol) byla
rozpuštěna v DMF (8 ml) a byl přidán NaH (62 mg, přibližně 2,2 ekv.).
25 Reakční směs byla míchána 30 min. Byly přidány jodid sodný (0,52 g,
3,46 mmol) a 2-chlorethylmethylether (80 mg, 0,85 mmol). Reakční
směs byla míchána po dobu 1 h při laboratorní teplotě a potom 5 h při
110 °C. Reakční směs byla ponechána ochladit na laboratorní teplotu.

Byly přidány EtOAc a nasycený vodný roztok NH_4Cl a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a sušena Na_2SO_4 . Odpaření rozpouštědla s následným čištěním chromatografií na koloně silikagelu s použitím 50% EtOAc/hexany jako mobilní fáze poskytly
5 0,21 g (48 %) sloučeniny XXXXV.



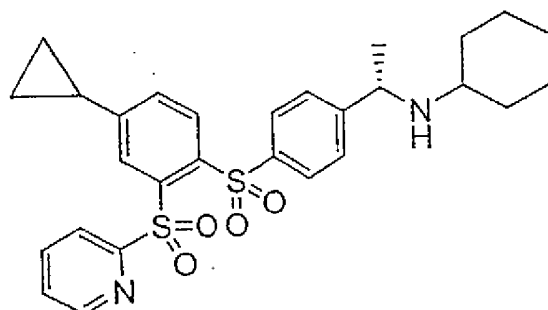
Sloučenina XXXXVI

Sloučenina XXXXVI. Sloučenina 50 (50 mg, 0,11 mmol) byla rozpuštěna v CH_2Cl_2 (3 ml) a kyselině octové (7 mg). Byly přidány aceton (6 mg, 0,13 mmol) a $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (36 mg, 0,169) a reakční
15 směs byla ponechána míchat při laboratorní teplotě přes noc. Byl přidán EtOAc a reakční směs byla promyta 10% Na_2CO_3 a vodou. Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě na SiO_2 s použitím EtOAc jako mobilní fáze. Získaný produkt byl rozpuštěn v EtOAc a byl přidán HCl v Et_2O ,
20 což způsobilo vytvoření bílé sraženiny. Rozpouštědlo bylo odpařeno a sraženina byla promyta Et_2O a sušena ve vakuu za poskytnutí 32 mg (49 %) sloučeniny XXXXVI jako pevné látky.



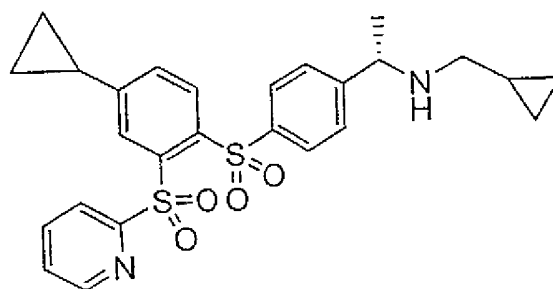
Sloučenina XXXXVII

Sloučenina XXXXVII. Sloučenina XXXXVII byla připravena postupem použitým pro sloučeninu XXXXVI s použitím cyklopentanonu jako zdroje karbonylu.



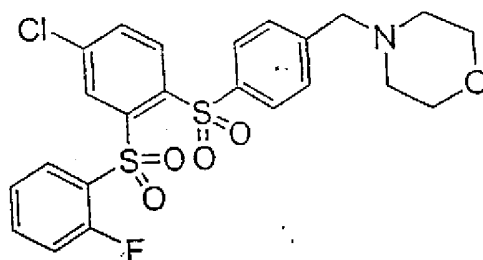
Sloučenina XXXXVIII

Sloučenina XXXXVIII. Sloučenina XXXXVIII byla připravena postupem použitým pro sloučeninu XXXXVI s použitím cyklohexanonu jako zdroje karbonylu.



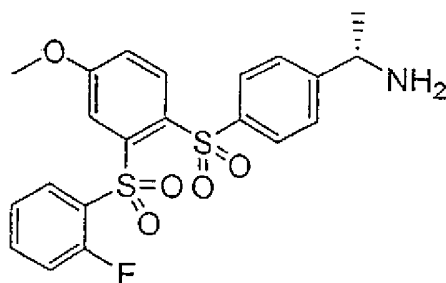
Sloučenina XXXXIX

Sloučenina XXXXIX. Sloučenina XXXXIX byla připravena postupem použitým pro sloučeninu XXXXVI s použitím cyklopropankarboxaldehydu jako zdroje karbonylu.



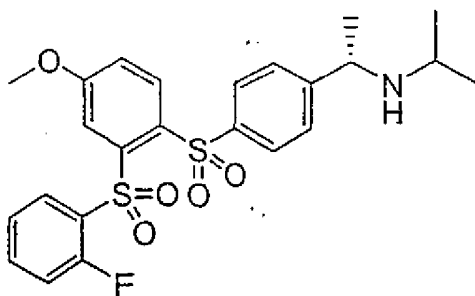
Sloučenina XXXXX

Sloučenina XXXXX. Sloučenina XXVIII (0,10 g, 0,197 mmol) byla rozpuštěna v roztoku boranu v THF (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol). Reakční směs byla vařena pod zpětným chladičem po dobu 4 h a potom ponechána ochladit na laboratorní teplotu. Roztok byl zakoncentrován. Byly přidány methanol (5 ml) a 1 M vodná HCl (5 ml) a získaný roztok byl míchán po dobu 5 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zakoncentrována a byl přidán EtOAc. Získaný roztok byl promyt vodným roztokem NaOH a vodou a potom sušen Na₂SO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl čištěn preparativní chromatografií na tenké vrstvě s použitím 40% EtOAc/hexany jako mobilní fáze. Produkt izolovaný z tohoto kroku byl rozpuštěn v EtOAc a byl přidán HCl v Et₂O, což způsobilo vytvoření sraženiny. Rozpouštědlo bylo odpařeno a sraženina byla promyta Et₂O a sušena ve vakuu za poskytnutí 22 mg (21 %) sloučeniny XXXXX jako pevné látky.



Sloučenina 51

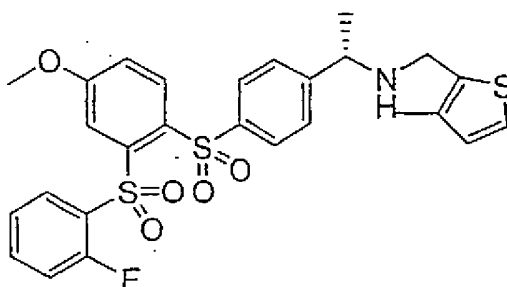
Sloučenina 51 byla připravena ze sloučeniny 2 postupy popsány v příkladu 11.



Sloučenina XXXXXI

Sloučenina XXXXXI. Sloučenina XXXXXI byla připravena ze sloučeniny 51 postupem použitým pro přípravu sloučeniny XXXXVI.

5

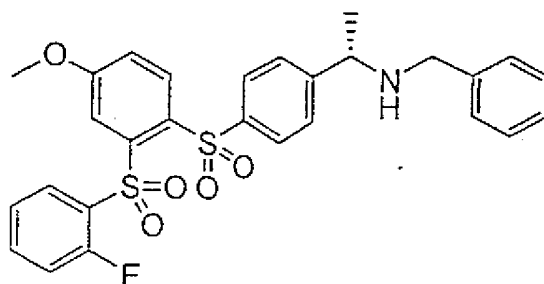


Sloučenina XXXXXII

10

Sloučenina XXXXXII. Sloučenina XXXXXII byla připravena ze sloučeniny 51 s použitím postupu použitého pro přípravu sloučeniny XXXXVI s použitím 3-methyl-2-thiofenkarboxaldehydu jako zdroje karbonylu.

15

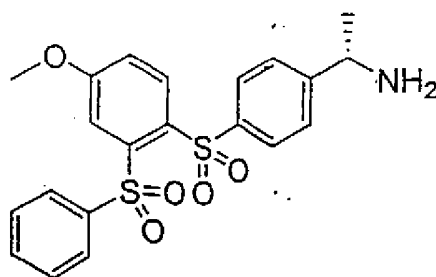


Sloučenina XXXXXIII

20

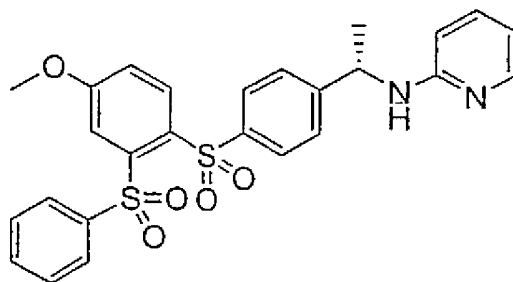
Sloučenina XXXXXIII. Sloučenina XXXXXIII byla připravena ze sloučeniny 51 postupem použitým pro přípravu sloučeniny XXXXVI s použitím benzaldehydu jako zdroje karbonylu.

25



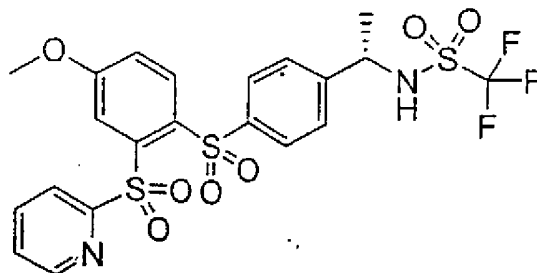
Sloučenina 52

Sloučenina 52. Sloučenina 52 byla připravena ze sloučeniny 2 s použitím postupů popsanych v příkladu II s benzensulfonylfluoridem jako počátečním elektrofilním činidlem.



Sloučenina XXXXXIV

Sloučenina XXXXXIV. Sloučenina 52 (0,29 g, 0,67 mmol), uhličitan cesný (0,44 g, 1,35 mmol), tris(dibenzylidenaceton)-dipaladium (31 mg, 0,034 mmol), dppp (28 mg, 0,068 mmol) a 2-brompyridin (0,16 g, 1,01 mmol) byly rozpuštěny v 11 ml toluenu v atmosféře dusíku. Reakční směs byla míchána při 80 °C přes noc v atmosféře N₂ a potom ponechána ochladit na laboratorní teplotu. Byl přidán CH₂Cl₂ a reakční směs byla promyta 2M vodným roztokem NaHCO₃, vodou a roztokem soli. Organická vrstva byla sušena Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím EtOAc jako mobilní fáze. Získaný materiál byl rozpuštěn v EtOAc a byl přidán roztok HCl/Et₂O. Rozpouštědla byla odpařena za poskytnutí 145 mg (42 %) sloučeniny XXXXXIV jako pevné látky.

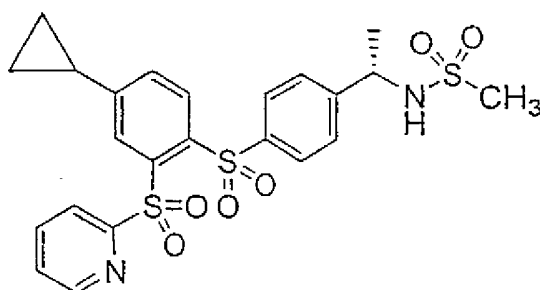


Sloučenina XXXXXV

Sloučenina XXXXXV. Sloučenina XXXV (0,92 g, 1,67 mmol), byla rozpuštěna v methanolu (40 ml) a byl přidán 1,0 M vodný roztok NaOH (20 ml). Reakční směs byla míchána při 70 °C 21 h. Reakční
 5 směs byla zakoncentrována a extrahována EtOAc. Organická vrstva byla promyta 1 M vodnou HCl, vodou a roztokem soli, potom sušena MgSO₄. Rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím 25% až 33% EtOAc/hexany jako mobilní fáze. Sloučenina XXXXXV (0,82 g, 90 %)
 10 byla izolována jako olej.

Sloučenina XXXXXV: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, 3,9 Hz, 1H), 8,31 - 8,22 (m, 2H), 8,124 (d, 2,7 Hz, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,92 (d, 8,4 Hz, 2H), 750 - 7,45 (m, 1H), 7,92 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,27 - 7,23 (m, 2H), 5,8 (d, NH, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 3,99 (s, 3H),
 15 1,58 (d, 7,2 Hz, 3H).

20

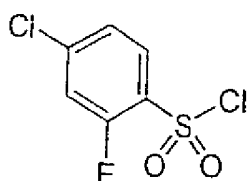


Sloučenina XXXXXVI

Sloučenina XXXXXVI. Sloučenina 50 byla převedena na sloučeninu XXXXXVI postupem popsaným v příkladu II.

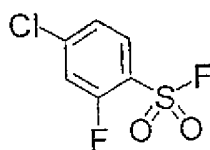
Sloučenina XXXXXVI: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 - 8,52 (m, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 3H), 8,02 - 7,90 (M, 4H), 4,87 - 4,78 (d, 7 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,51 (d, 7 Hz, 3H), 1,27 - 1,17 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 2H).

25



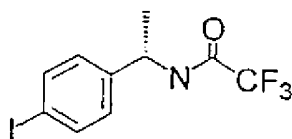
Sloučenina 53

5 **Sloučenina 53.** 2-fluor-4-chloranilin (22,90 g, 151 mmol) byl
rozpuštěn ve 120 ml AcOH a bylo přidáno 80 ml koncentrované HCl za
míchání. Reakční směs byla ochlazena na 0 °C a v průběhu 10 min byl
přidáván roztok NaNO₂ (27,2 g, 0,4 mol) rozpuštěný ve 40 ml H₂O.
10 Reakční směs byla míchána 30 min při 0 °C. V oddělené baňce bylo
rozpuštěno 500 mg CuCl ve 200 ml AcOH. Baňka byla ochlazena na
0 °C a roztokem byl probubláván plynný SO₂ 40 min. Obsah „anilinové“
baňky byl přidán k obsahu druhé baňky v průběhu 20 min, což
způsobilo silný vývoj plynu. Po ukončení přidávání byla ledová lázeň
15 odstraněna a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní
teplotu. Reakční směs byla vlita do 500 g rozdrobeného ledu a získaná
pevná látka byla oddělena, promyta a sušena za poskytnutí 26,1 g
(73 %) sloučeniny 53.



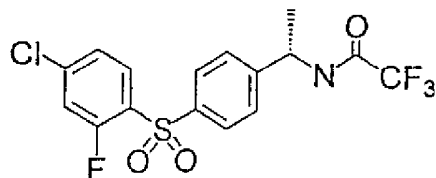
Sloučenina 54

20 **Sloučenina 54.** Sloučenina 53 (4,0 g, 17,5 mmol) byla
rozpuštěna v acetonu (80 ml) a byl přidán roztok fluoridu draselného
(2,03 g, 35 mmol) ve vodě (40 ml). Reakční směs byla míchána při
laboratorní teplotě přes noc. Potom byla částečně zakoncentrována na
rotační odparce a potom potom rozdělena mezi CH₂Cl₂ a vodu.
Odpaření rozpouštědla poskytlo sloučeninu 54 (2,60 g, 70 %) jako olej.



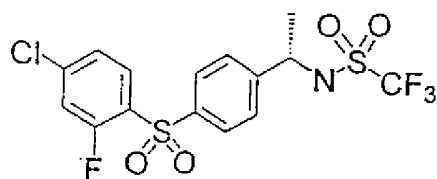
Sloučenina 55

Sloučenina 55. Sloučenina 55 byla připravena z α -methylbenzylaminu s použitím postupu podobného jako bylo použito pro přípravu sloučeniny 1. N-jodosukcinamid byl použit namísto DBDMH a produkt byl rekrystalizován ze směsi isopropanol/voda.



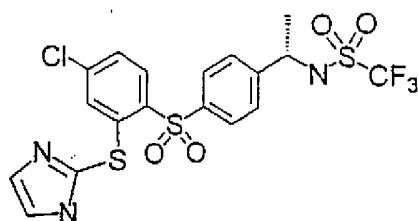
Sloučenina 56

Sloučenina 56. Sloučenina 55 (4,33 g, 12,5 mmol) byla rozpuštěna v THF (50 ml) a byla přidána TMEDA (5,6 ml, 37 mmol). Baňka byla umístěna v atmosféře dusíku a ochlazena na 0 °C. Stříkačkou byl přidán roztok isopropylmagnesiumchloridu (2,0 M v THF, 15 ml, 30 mmol) v průběhu 6 min. Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 h. Získaný roztok byl jehlou převeden do baňky obsahující sloučeninu 53 (15 mmol) v lázni led-voda v průběhu 15 min. Reakční směs byla ponechána míchat při 0 °C 1,5 h. Byl přidán vodný roztok NH₄Cl a reakční směs byla extrahována EtOAc. Spojená organická vrstva byla promyta roztokem soli a sušena MgSO₄. Rozpouštědla byla odpařena a surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím směsi 1 : 4 EtOAc/hexany jako mobilní fáze. Byla získána pevná sloučenina 56 (3,5 g, 68 %).



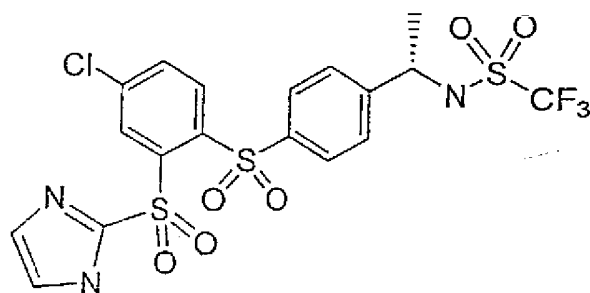
Sloučenina 57

Sloučenina 57. Sloučenina 56 byla převedena na sloučeninu 57 použitím postupů hydrolýzy a sulfonylace podobných jako bylo popsáno v příkladu II.



Sloučenina 58

Sloučenina 58. Sloučenina 57 (0,10 g, 0,22 mmol) byla rozpuštěna v 1 ml dioxanu a byl přidán 2-merkaptimidazol (28 mg, 0,28 mmol). Byl přidán hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji, 18 mg) a reakční směs byla míchána při 100 °C po dobu 8 h. Reakce byla ukončena ledem a extrahována EtOAc. Organická vrstva byla sušena $MgSO_4$ a rozpouštědla byla odstraněna. Surový produkt byl čištěn chromatografií na koloně slikagelu s použitím směsi 5 : 95 MeOH/ CH_2Cl_2 jako mobilní fáze za poskytnutí 18 mg (15 %) sloučeniny 58 jako produktu.



Sloučenina XXXXXVII

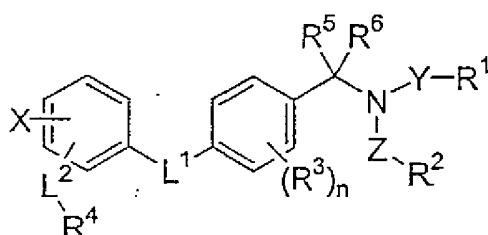
Sloučenina XXXXXVII. Sloučenina 57 byla oxidována na sloučeninu XXXXXVII s použitím podobného postupu jako bylo popsáno pro oxidaci sloučeniny XIX na sloučeninu XXI.

Je zřejmé, že je možno provádět různé modifikace zde uváděných provedení a příkladů. Výše uvedený popis by tedy neměl být považován za omezující, ale pouze za příklad výhodných provedení. Odborníkům v oboru budou v rámci přiložených nároků zřejmé různé další modifikace.

Zastupuje:

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce



její prekurzor, nebo farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru, kde:

R^1 znamená atom vodíku, alkyl, halogen C_1-C_6 alkyl, cykloalkyl, cykloalkylNH-, arylalkyl, heterocykloalkyl, heteroaryl, $N(R^2)_2$, nebo NR^2 aryl, nesubstituovaný aryl nebo aryl substituovaný 1 až 3 skupinami X;

R^2 je při každém výskytu stejná nebo různá a je nezávisle zvolena ze skupiny atom vodíku nebo C_1-C_6 alkyl;

R^3 znamená atom vodíku, C_1-C_6 alkyl, Cl, F, CF_3 , OCF_2H , OCF_3 , OH nebo C_1-C_6 alkoxy;

R^4 znamená atom vodíku, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, cykloalkyl, alkenyl, aryl, benzyl, heteroaryl, heterocykloalkyl, arylNH-, heteroarylNH-, cykloalkylNH-, $N(R^2)_2$, nebo NR^2 aryl, kde uvedené skupiny alkyl, alkoxy, cykloalkyl, alkenyl, fenyl nebo heteroaryl jsou popřípadě substituovány 1 až 3 skupinami X;

R^5 znamená atom vodíku nebo C_1-C_6 alkyl;

R^6 znamená atom vodíku nebo C_1-C_6 alkyl; nebo

R^5 a R^6 společně s atomem uhlíku tvoří karbonylovou skupinu;

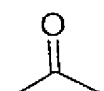
L^1 je C_1-C_6 alkylen, C_2-C_6 alkenylen, $C(R^2)_2$, , $-CHOR^2$,

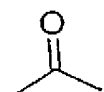
NOR^5 -, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{SO}$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{NR}^2$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ -, $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -, $-\text{CHCF}_3$ -
nebo $-\text{CF}_2$ -;

L^2 znamená kovalentní vazbu, C_1 - C_6 alkylen, $-\text{C}(\text{R}^2)_2$ -,  ,

$-\text{CHOR}^2$ -, $-\text{C}(\text{R}^2)\text{OH}$, NOR^5 -, $-\text{SO}_2$ -, $-\text{NR}^2\text{SO}_2$ -, $-\text{SO}$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{O}$ -,
 $-\text{SO}_2\text{NR}^2$ -, $-\text{N}(\text{R}^2)$ -, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2$ - nebo $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})$ -;

X může být stejná nebo různá, a je nezávisle zvolena ze skupiny
H, halogen, CF_3 , CN, OCF_2H , OCF_2CF_3 , OCF_3 , OR^2 , C_1 - C_6 alkyl,
10 cykloalkyl, cykloalkoxy, C_1 - C_6 alkoxy, alkoxy C_1 - C_6 alkoxy, O-cykloalkyl,
cykloalkylamino, cykloalkylalkoxy, heteroalkyl, $-\text{OSO}_2\text{R}^2$, $-\text{COOR}^2$,
 $-\text{CON}(\text{R}^2)_2$, NHR^2 , arylNH-, $\text{N}(\text{R}^2)_2$, nebo NR^2 aryl;

Y znamená kovalentní vazbu, $-\text{CH}_2$ -, $-\text{SO}_2$ - nebo  ;

15 Z znamená kovalentní vazbu, $-\text{CH}_2$ -, $-\text{SO}_2$ - nebo  ; nebo

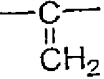
Y, R^1 , Z a R^2 mohou s atomem dusíku tvořit heterocykloalkyl;
s podmínkou, že jestliže Y znamená kovalentní vazbu, R^1 nemůže
tvořit vazbu N-N s atomem dusíku; a

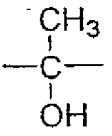
20 n znamená celé číslo 0 až 4.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

L^1 je $-\text{SO}_2$ -, $-\text{CH}_2$ -, $-\text{CHCH}_3$ -,  , $-\text{C}=\text{NOR}^2$ -, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -,

25 $-\text{CHOH}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ - nebo $-\text{S}=\text{O}$;

L^2 znamená $-\text{SO}_2-$, , $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 

$-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})-$ nebo ;

R^1 znamená atom vodíku, $-\text{CH}_3\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHC}_3\text{H}_7$,
5 $-\text{NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{NHC}_4\text{H}_9$, C_1 - C_6 alkyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, thiofenyl, morfolinyl,
cyklopropanyl, benzyl, naftyl, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, NHfenyl, 3,5-difluorfenyl, fenyl,
N-cyklopentyl nebo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

R^2 znamená atom vodíku nebo CH_3 ;

R^4 znamená furanyl, pyridyl, pyrimidyl, thiofenyl, chinolyl, t-
10 $-\text{butoxy}$, alkoxy , cyklohexyl , fenyl , tolyl , C_3H_7 , dimethylpyrimidyl ,
 $\text{trifluormethoxyfenyl}$, morfolinylfenyl nebo CH_3 ; s podmínkou, že
jestliže skupina R^4 je $t\text{-butoxy}$, L^2 musí být

, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHCH}_3-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ nebo , kde všechny
15 výše uvedené skupiny jsou popřípadě substituované jedním až třemi
substituenty, které jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze
skupiny X;

R^5 a R^6 jsou nezávisle H nebo CH_3 ;

X znamená atom vodíku, Cl, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , OCF_2H , CH_3
20 nebo C_1 - C_6 cykloalkyl;

Y je $-\text{SO}_2$ nebo ;

Z znamená kovalentní vazbu; nebo

R^1 , Y, R^2 a Z společně s atomem dusíku tvoří skupinu morfolinyl.

25

3. Sloučenina podle nároku 2, kde

L^1 je $-\text{SO}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-$;

L^2 je $-SO_2-$;

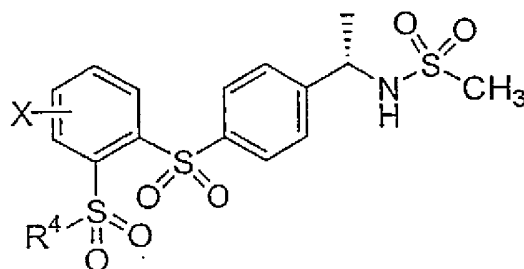
R^1 je CH_3 nebo CF_3 ; a

R^4 je fenyl, pyrimidyl nebo pyridyl, kde každá z uvedených skupin fenyl, pyrimidyl nebo pyridyl je popřípadě substituovaná jedním až třemi substituenty, kteří jsou stejné nebo různé a jsou nezávisle zvolené ze skupiny C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, OH, CF_3 a halogen.

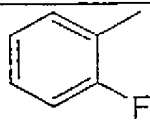
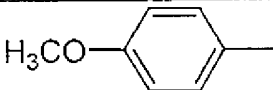
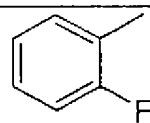
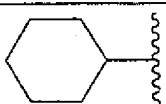
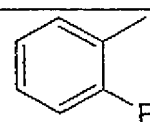
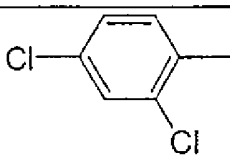
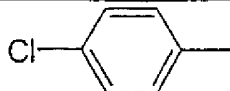
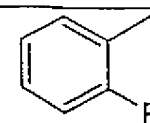
4. Sloučenina podle nároku 3, kde fenyl ve skupině R^4 je substituovaný skupinou OCH_3 nebo atomem halogenu.

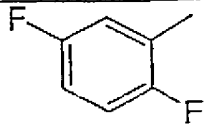
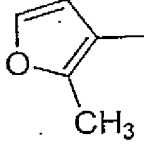
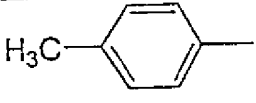
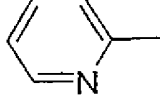
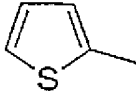
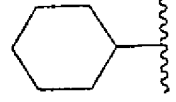
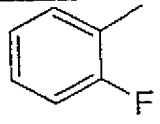
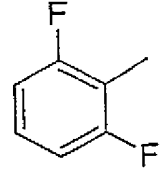
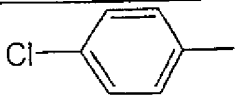
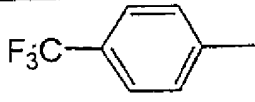
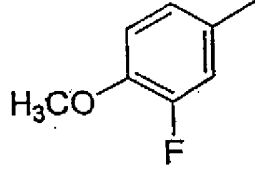
5. Sloučenina podle nároku 4, kde halogen je zvolen z fluoru a chloru.

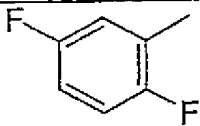
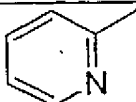
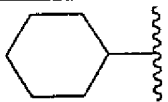
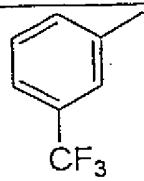
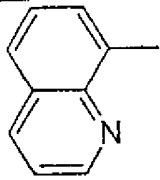
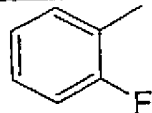
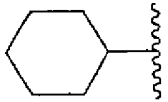
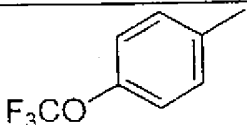
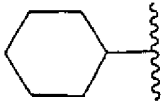
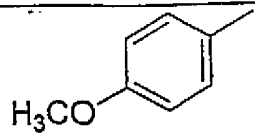
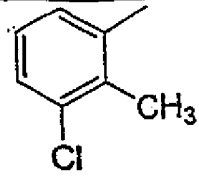
6. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

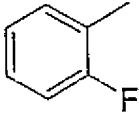
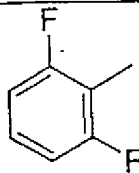
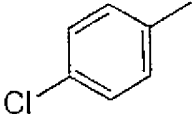
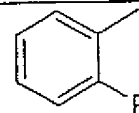
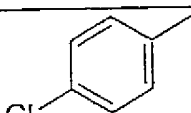
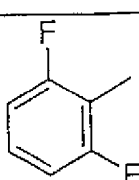
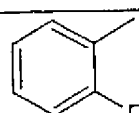
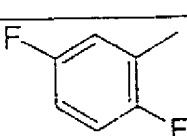
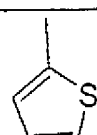
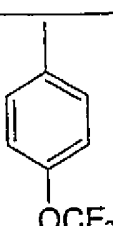


její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát, nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru; kde X a R^4 jsou uvedeny v následující tabulce:

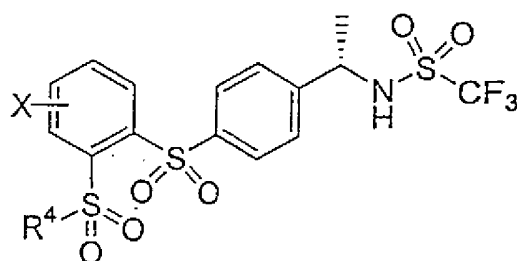
	X	R ⁴
	OCH ₃	
	OCH ₃	
	OCF ₂ H	
	OCH ₃	
	CH ₃	
	OCH ₃	
	OCF ₃	
	Cl	

	X	R ⁴
	Cl	
	OCH ₃	
	CH ₃	
	Cl	
	OCH ₃	
	OCH ₃	
	OCH ₃	C ₃ H ₇
	CF ₃	
	CF ₃	
	CF ₃	
	CF ₃	
	Cl	

	X	R ⁴
	Cl	
	Cl	
	Cl	
	Cl	
	Cl	
	Cl	C ₃ H ₇
	OCF ₃	
	OCF ₃	
	OCF ₃	
	OCH ₃	
	OCH ₃	
	CH ₃	

	X	R ⁴
	Cl	
	Cl	
	OH	
	OH	
	OCF ₂ H	
	H	
	H	
	H	
	H	
	H	

7. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

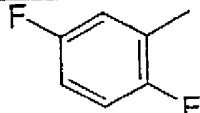
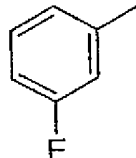
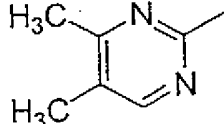
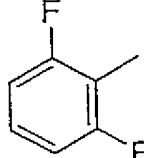
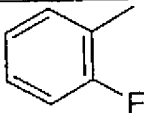
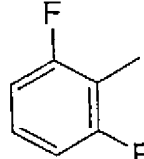
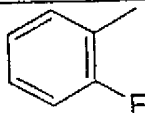
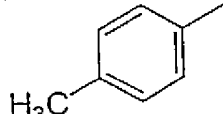
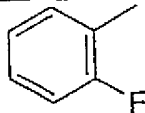
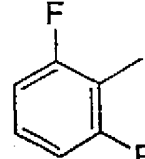
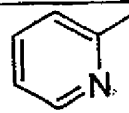


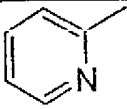
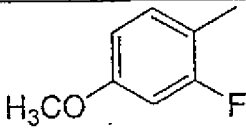
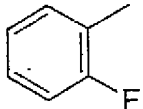
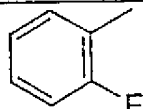
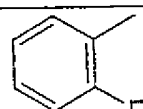
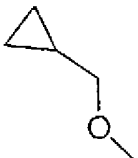
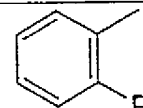
5

její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

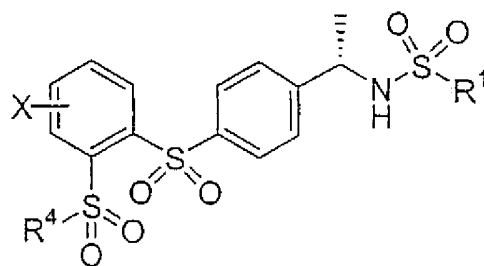
kde X a R⁴ jsou uvedeny v následující tabulce:

	X	R ⁴
	CF ₃	
	Cl	
	Cl	
	CF ₃	
	CF ₃	
	CF ₃	

	Cl	
	Cl	
	Cl	
	Cl	
	OCF ₃	
	OCH ₃	
	CH ₃	
	CH ₃	
	H	
	H	
	Cl	

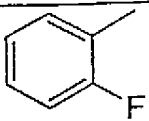
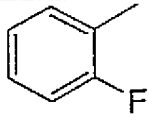
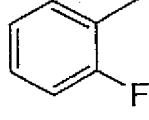
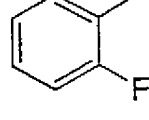
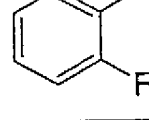
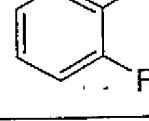
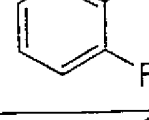
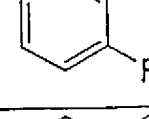
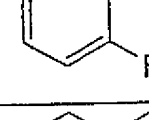
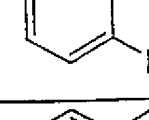
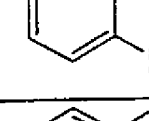
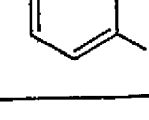
	CF ₃	
	Cl	
5	OCH ₃	
	OH	
10	OCH(CH ₃) ₂	
		

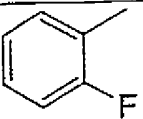
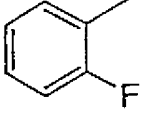
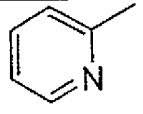
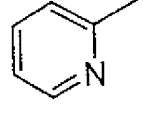
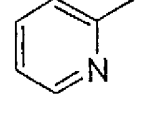
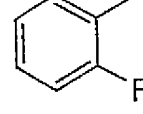
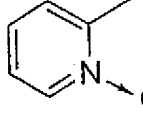
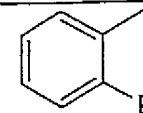
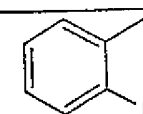
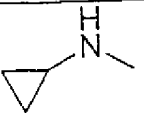
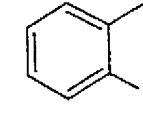
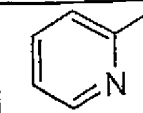
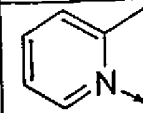
15 8. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

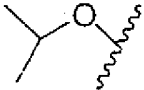
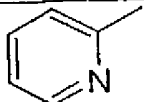
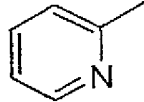
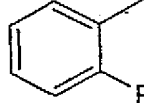
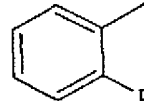
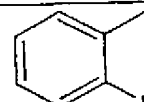
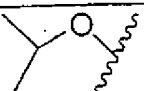
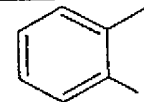
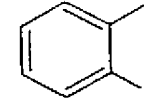
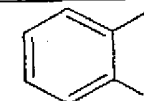
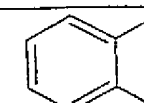
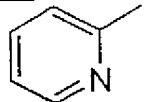
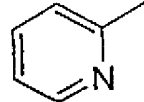


20

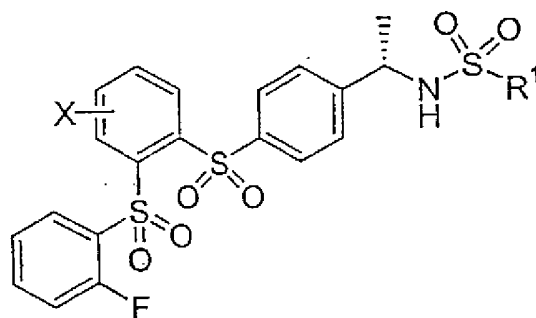
její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;
kde X, R¹ a R⁴ jsou uvedeny v následující tabulce:

	X	R ¹	R ⁴
	OCH ₃	CH ₃	
	OCF ₂ H	CH ₃	
	CH ₃	CH ₃	
	Cl	CH ₃	
	CF ₃	CF ₃	
	Cl	CF ₃	
	CF ₃	CH ₃	
	Cl	N(CH ₃) ₂	
	OCF ₃	CH ₃	
	OCF ₃	CF ₃	
	CH ₃	CF ₃	
	Cl	CH ₃	

	X	R ¹	R ⁴
	H	CH ₃	
	H	CF ₃	
	Cl	CF ₃	
	CF ₃	CF ₃	
		CF ₃	
		CF ₃	
		CF ₃	
	CN	CF ₃	
	NH ₂	CF ₃	
		CF ₃	
	Cl	CF ₃	
	Cl	CF ₃	

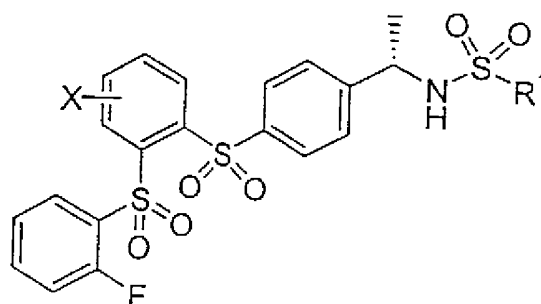
	X	R ¹	R ⁴
		CF ₃	
	CN	CF ₃	
	-CONH ₂	CF ₃	
	-OCH ₃	CF ₃	
	-OH	CF ₃	
		CF ₃	
		CF ₃	
	H ₃ C-CH ₂ -O-	CF ₃	
	H ₃ C-O-CH ₂ -CH ₂ -O-	CF ₃	
	OCH ₃	CF ₃	
		CH ₃	

9. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



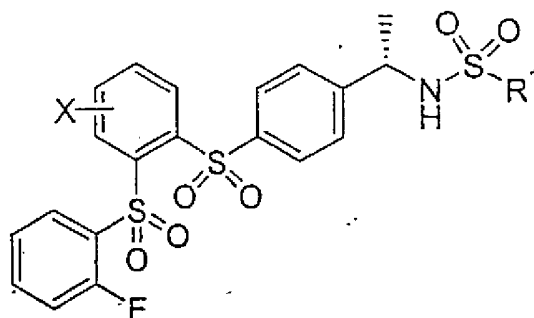
její prekurzor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru;
kde X je OCH₃ a R¹ je CH₃.

10. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



její prekurzor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru;
kde X je OCF₂H a R¹ je CH₃.

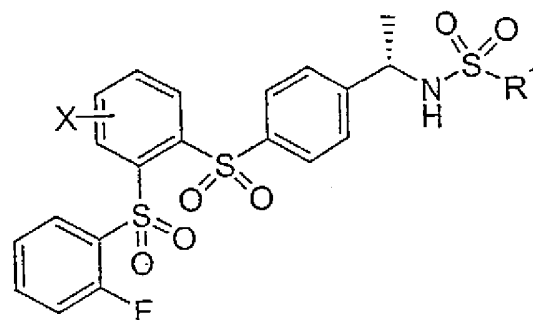
11. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je CH_3 a R^1 je CH_3 .

5 12. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

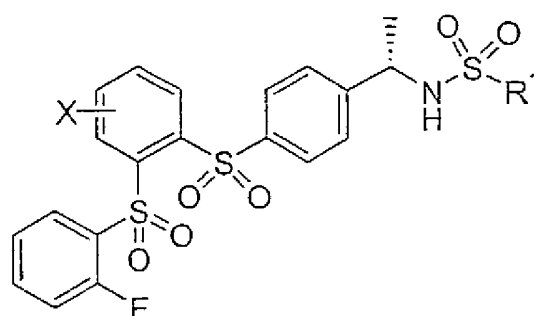


10

její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je Cl a R^1 je CH_3 .

15 13. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

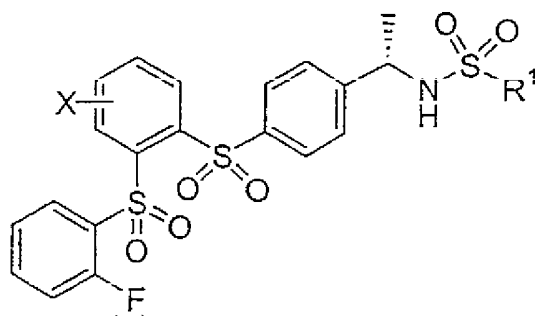


20

její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je CF_3 a R^1 je CF_3 .

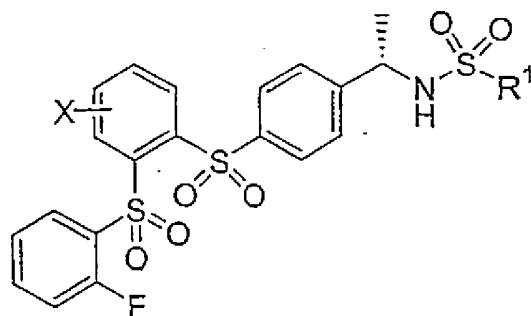
25 14. Sloučenina podle nároku 1 vzorce,



- 5 její precursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného precursoru;
kde X je Cl a R¹ je CF₃.

15. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

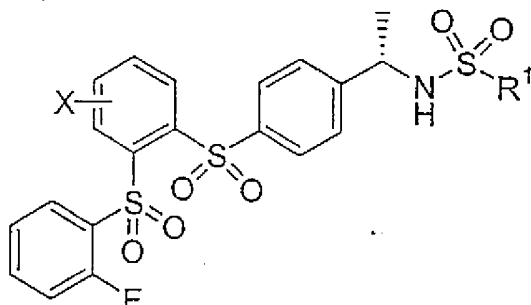
10



- 15 její precursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného precursoru;
kde X je CF₃ a R¹ je CH₃.

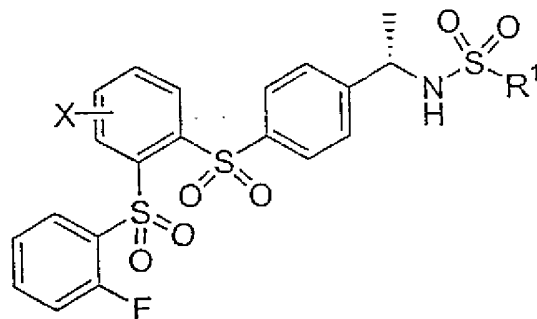
16. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

20



- 25 její precursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného precursoru;
kde X je Cl a R¹ je N(CH₃)₂.

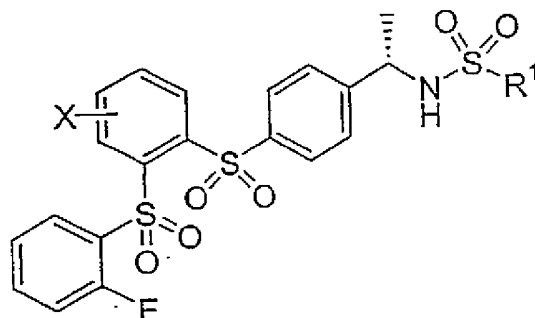
17. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je OCF_3 a R^1 je CH_3 .

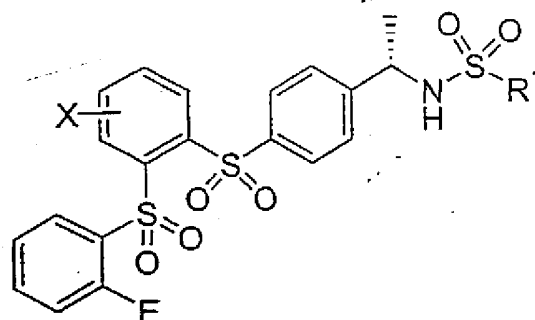
18. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je OCF_3 a R^1 je CF_3 .

19. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



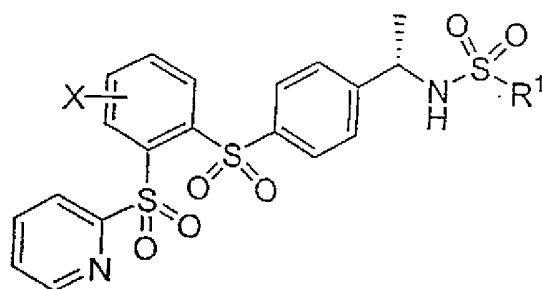
její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je CH_3 a R^1 je CF_3 .

5

20. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

10



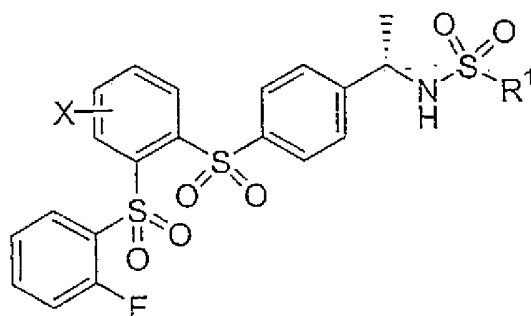
její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je cyklopropyl a R^1 je CF_3 .

15

21. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

20



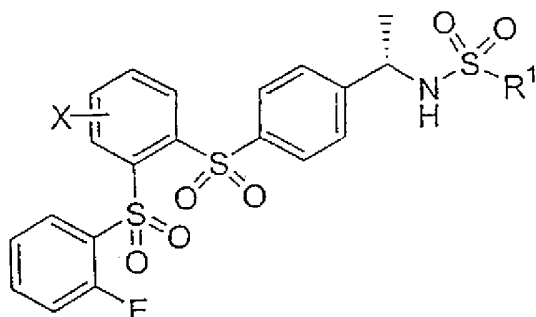
její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je H a R^1 je CH_3 .

25

22. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

5



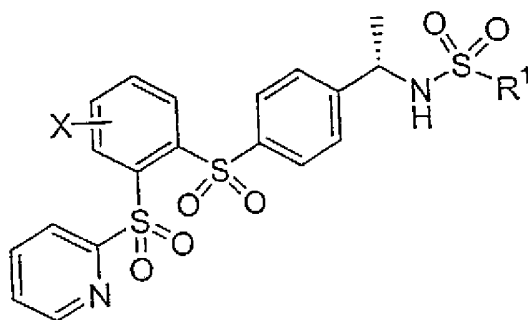
její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je H a R^1 je CF_3 .

10

23. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

15



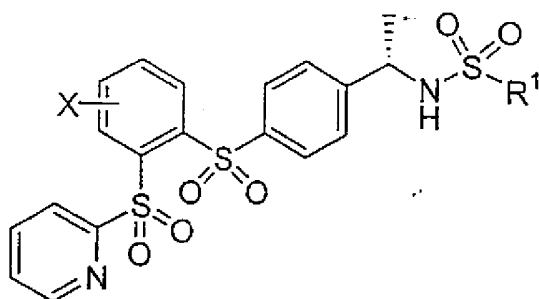
její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je Cl a R^1 je CF_3 .

20

24. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

25

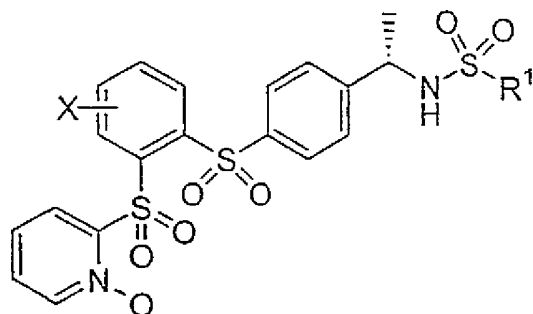


její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je CF_3 a R^1 je CF_3 .

5 25. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

10

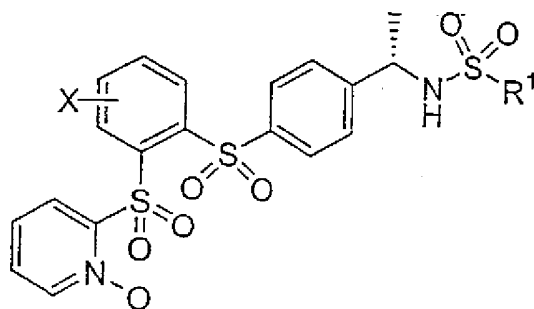


její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je cyklopropyl a R^1 je CF_3 .

15 26. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

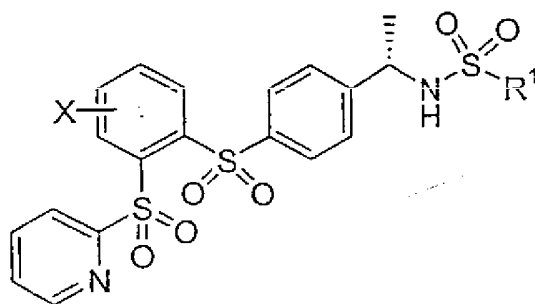
20



její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je Cl a R^1 je CF_3 .

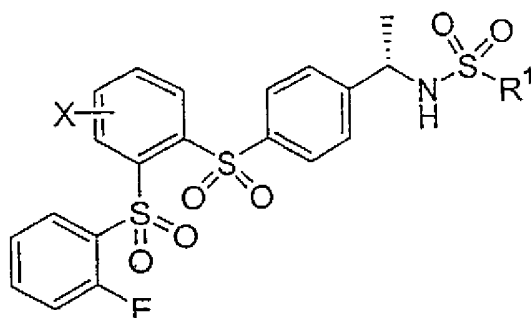
25 27. Sloučenina podle nároku 1 vzorce



- 5 její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;
kde X je cyklopropyl a R^1 je CH_3 .

28. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

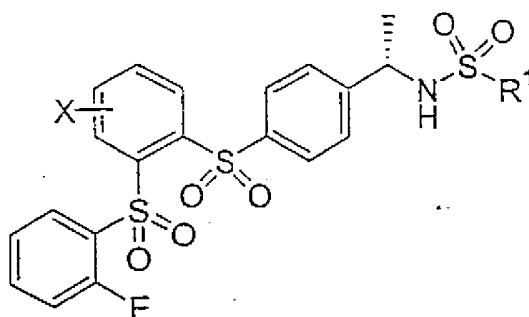
10



- 15 její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;
kde X je cyklopropyl a R^1 je CF_3 .

29. Sloučenina podle nároku 1 vzorce

20



- 25 její prekursor nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát,
nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru;

kde X je cyklopropyl a R^1 je CH_3 .

30. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství sloučeniny, jejího prekurzoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.
31. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství sloučeniny, jejího prekurzoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle nároku 7 a farmaceuticky přijatelný nosič.
32. Způsob stimulace kanabinoidních receptorů CB2 u savce, který zahrnuje podávání savci, u kterého se vyskytují receptory CB2, účinného množství stimulačního receptor CB2, sloučeniny, jejího prekurzoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle nároku 1.
33. Způsob léčení rakoviny, zánětlivých onemocnění, imunomodulačních onemocnění nebo respiračních onemocnění, který zahrnuje podávání savci v případě potřeby takového léčení účinného množství sloučeniny, jejího prekurzoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle nároku 1.

34. Způsob léčení onemocnění jako je lymfom kožních T-buněk, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, roztroušená skleróza, glaukom, diabetes, sepse, šok, sarkoidóza, idiopatická plicní fibróza, bronchopulmonární dysplasie, onemocnění sítnice, skleroderma, osteoporóza, renální ischemie, infarkt myokardu, mozková mrtvice, mozková ischemie, nefritida, hepatitida, glomerulonefritida, kryptogenní fibrózující alveolitida, lupénka, atopická dermatitida, vaskulitida, alergie, sezónní alergická rýma, Crohnova nemoc, zánětlivé onemocnění střev, reverzibilní obstrukce dýchacích cest, syndrom dechové nedostatečnosti dospělých, astma, chronické obstruktivní plicní onemocnění, COPD, bronchitida, kolitida, onemocnění koronárních arterií, melanom, odmítání transplantátů, onemocnění způsobené reakcí hostitele na štěp, Hashimotova thyroditida, Gravesova nemoc, myasthenia gravis nebo Goodpastureův syndrom, který zahrnuje podávání savci v případě potřeby takového léčení účinného množství sloučeniny, jejího prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekursoru podle nároku 1.
35. Způsob podle nároku 32, kde léčené onemocnění nebo stav je zvolen z revmatoidní artritidy, roztroušené sklerózy, sezónní alergické rýmy a chronického obstruktivního plicního onemocnění.
36. Farmaceutický prostředek připravený kombinací sloučeniny, jejího prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekursoru podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelného nosiče.

37. Způsob výroby farmaceutického prostředku, v y z n a č u j í c í
s e t í m , ž e se připraví kombinace sloučeniny, jejího
prekurzoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo
stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle
5 nároku 1 a farmaceuticky přijatelného nosiče.
38. Způsob léčení revmatoidní artritidy, který zahrnuje společné
podávání sloučeniny zvolené ze skupiny inhibitoru COX-2,
inhibitoru COX-1, imunosupresivní látky, steroidu, sloučeniny
10 působící proti TNF- α nebo jiných skupin sloučenin indikovaných
pro léčení revmatoidní artritidy, a sloučeniny, jejího prekurzoru
nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru
sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle nároku 1.
39. Způsob léčení revmatoidní artritidy, který zahrnuje společné
podávání sloučeniny zvolené ze skupiny inhibitoru COX-2,
inhibitoru COX-1, imunosupresivní látky, steroidu, sloučeniny
působící proti TNF- α , inhibitoru PDE IV nebo jiných skupin
sloučenin indikovaných pro léčení revmatoidní artritidy a
15 sloučeniny, jejího prekurzoru nebo farmaceuticky přijatelné soli,
solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného
prekurzoru podle nároku 7.
40. Způsob podle nároku 38, kde inhibitorem COX-2 je Celebrex nebo
25 Vioxx, inhibitorem COX-1 je Feldene, imunosupresivní látkou je
methotrexát, leflunimid, sulfasalazin nebo cyklosporin, steroidem
je β -methason a látkou působící proti TNF- α je Enbrel nebo
Remicade.

41. Způsob podle nároku 39, kde inhibitorem COX-2 je Celebrex nebo Vioxx, inhibitorem COX-1 je Feldene, imunosupresivní látkou je methotrexát, leflunimid, sulfasalazin nebo cyklosporin, steroidem je β -methason a látkou působící proti TNF- α je Enbrel nebo Remicade.
42. Prostředek pro léčení revmatoidní artritidy, který obsahuje sloučeninu zvolenou ze skupiny inhibitoru COX-2, inhibitoru COX-1, imunosupresivní látky, steroidu, sloučeniny působící proti TNF- α nebo jiných skupin sloučenin indikovaných pro léčení revmatoidní artritidy, a sloučeniny, jejího prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekursoru podle nároku 1.
43. Prostředek pro léčení revmatoidní artritidy, který obsahuje sloučeninu zvolenou ze skupiny inhibitoru COX-2, inhibitoru COX-1, imunosupresivní látky, steroidu, sloučeniny působící proti TNF- α nebo jiných skupin sloučenin indikovaných pro léčení revmatoidní artritidy, a sloučeninu, její prekursor nebo farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru podle nároku 7.
44. Prostředek podle nároku 42, kde inhibitorem COX-2 je Celebrex nebo Vioxx, inhibitorem COX-1 je Feldene, imunosupresivní látkou je methotrexát, leflunimid, sulfasalazin nebo cyklosporin, steroidem je β -methason a látkou působící proti TNF- α je Enbrel nebo Remicade.
45. Prostředek podle nároku 43, kde inhibitorem COX-2 je Celebrex nebo Vioxx, inhibitorem COX-1 je Feldene, imunosupresivní

látkou je methotrexát, leflunimid, sulfasalazin nebo cyklosporin, steroidem je β -methason a látkou působící proti TNF- α je Enbrel nebo Remicade.

- 5 46. Způsob léčení roztroušené sklerózy, který zahrnuje společně
podávání sloučeniny zvolené ze skupiny Avonex, Betaseron,
Copaxone nebo jiných sloučenin indikovaných pro léčení
roztroušené sklerózy, a sloučeniny, jejího prekurzoru nebo
farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru
10 sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle nároku 1.
47. Způsob léčení roztroušené sklerózy, který zahrnuje společně
podávání sloučeniny zvolené ze skupiny Avonex, Betaseron,
Copaxone nebo jiných sloučenin indikovaných pro léčení
15 roztroušené sklerózy, a sloučeniny, jejího prekurzoru nebo
farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru
sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle nároku 7.
- 20 48. Prostředek pro léčení roztroušené sklerózy, který obsahuje
sloučeninu zvolenou ze skupiny Avonex, Betaseron, Copaxone
nebo jiných sloučenin indikovaných pro léčení roztroušené
sklerózy, a sloučeninu, její prekurzor nebo farmaceuticky
přijatelnou sůl, solvát nebo stereoisomer sloučeniny nebo
uvedeného prekurzoru podle nároku 1.
- 25 49. Prostředek pro léčení roztroušené sklerózy, který obsahuje
sloučeninu zvolenou ze skupiny Avonex, Betaseron, Copaxone
nebo jiných sloučenin indikovaných pro léčení roztroušené
sklerózy, a sloučeninu, její prekurzor nebo farmaceuticky

přijatelnou sůl, solvát nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekursoru podle nároku 7.

50. Způsob léčení lupénky, který zahrnuje společné podávání
5 sloučeniny zvolené ze skupiny imunosupresivní sloučeniny, steroidu, sloučeniny působící proti $\text{TNF-}\alpha$ nebo jiných skupin sloučenin indikovaných pro léčení lupénky, a sloučeniny, jejího prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekursoru podle
10 nároku 1.
51. Způsob léčení lupénky, který zahrnuje společné podávání sloučeniny zvolené ze skupiny imunosupresivní sloučeniny, steroidu, sloučeniny působící proti $\text{TNF-}\alpha$ nebo jiných skupin
15 sloučenin indikovaných pro léčení lupénky, a sloučeniny, jejího prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo stereoisomeru sloučeniny nebo uvedeného prekursoru podle nároku 7.
- 20 52. Způsob podle nároku 50, kde imunosupresivní látkou je methotrexát, leflunimid, sulfasalazin nebo cyklosporin, steroidem je β -methason a sloučeninou působící proti $\text{TNF-}\alpha$ je Enbrel nebo Remicade.
- 25 53. Způsob podle nároku 51, kde imunosupresivní látkou je methotrexát, leflunimid, sulfasalazin nebo cyklosporin, steroidem je β -methason a sloučeninou působící proti $\text{TNF-}\alpha$ je Enbrel nebo Remicade.

54. Prostředek pro léčení lupénky, který obsahuje sloučeninu zvolenou ze skupiny imunosupresivní sloučeniny, steroidy, sloučeniny působící proti TNF- α nebo jiných skupin sloučenin indikovaných pro léčení lupénky, a sloučeninu, její prekurzor nebo farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle nároku 1.
55. Prostředek pro léčení lupénky, který obsahuje sloučeninu zvolenou ze skupiny imunosupresivní sloučeniny, steroidy, sloučeniny působící proti TNF- α nebo jiných skupin sloučenin indikovaných pro léčení lupénky, a sloučeninu, její prekurzor nebo farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo stereoisomer sloučeniny nebo uvedeného prekurzoru podle nároku 7.
56. Prostředek podle nároku 54, kde imunosupresivní látkou je methotrexát, leflunimid, sulfasalazin nebo cyklosporin, steroidem je β -methason a sloučeninou působící proti TNF- α je Enbrel nebo Remicade.
57. Prostředek podle nároku 55, kde imunosupresivní látkou je methotrexát, leflunimid, sulfasalazin nebo cyklosporin, steroidem je β -methason a sloučeninou působící proti TNF- α je Enbrel nebo Remicade.

Zastupuje: