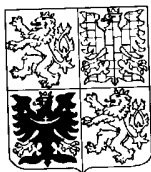


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLICA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 23.11.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 25.11.1997

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/977979

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.10.2000
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: PCT/US98/24523

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/26943

(21) Číslo dokumentu:

2000 -1856

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 405/06 A 61 P 9/10

C 07 D 405/14 A 61 P 7/02

C 07 D 409/14

C 07 D 417/06

C 07 D 491/056

A 61 K 31/443

A 61 K 31/4709

A 61 P 9/00

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

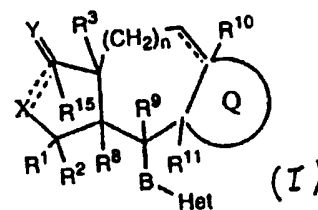
(72) Původce:
Chackalamannil Samuel, East Brunswick, NJ, US;
Asberom Theodros, West Orange, NJ, US;
Yia Yan, Edison, NJ, US;
Doller Dario, North Wales, PA, US;
Clasby Martin C., Scotch Plains, NJ, US;
Czarniecki Michael F., Watchung, NJ, US;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Heterocyklickou skupinou substituovaná
tricyklická sloučenina, farmaceutický prostředek
ji obsahující a její použití**

(57) Anotace:

Je popsána heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina uvedeného obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, přičemž jednoduchá tečkovaná čára znamená případnou dvojnou vazbu, dvojná tečkovaná čára znamená případnou jednoduchou vazbu a ostatní substituenty mají specifické významy. Je popsán také farmaceutický prostředek, který obsahuje účinné množství uvedené sloučeniny a farmaceuticky přijatelný nosič, a dále způsob inhibování trombinových receptorů, podle kterého se savci, který takové léčení potřebuje, podává efektivní množství uvedené sloučeniny. Tento prostředek je užitečný pro léčení trombózy, aterosklerózy, restenózy, hypertenze, anginy pectoris, arytmie, srdečního selhání, infarktu myokardu, glomerulonefritidy, trombotického infarktu, tromboembolytického infarktu, periferního vaskulárního onemocnění, zánětlivých onemocnění, cerebrální ischemie a rakoviny.



Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina, farmaceutický prostředek ji obsahující a její použití

Oblast techniky

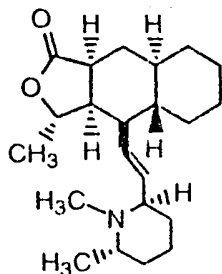
Předložený vynález se týká heterocyklickou skupinou substituované tricyklické sloučeniny, která je užitečná jako antagonist trombinového receptoru, farmaceutického prostředku, který ji obsahuje, a jeho použití pro léčení onemocnění souvisejících s trombózou, aterosklerózou, restenózou, hypertenzí, anginou pectoris, arytmií, srdečním selháním, cerebrální ischemií a rakovinou.

Dosavadní stav techniky

O trombinu je známo, že má různé účinnosti u buněk různého typu. Je známo, že receptory trombinu jsou v těchto typech buněk, jako lidské destičky, vaskulární buňky hladkých svalů, endotheliální buňky a fibroblasty, přítomny. Očekává se tedy, že antagonisté trombinového receptoru budou užiteční při léčení trombotických, závažných, aterosklerotických a fibroproliferačních poruch stejně jako jiných poruch, u nichž trombin a jeho receptor hrají patologickou roli.

Antagonistické peptidy trombinového receptoru byly identifikovány na základě studií vztahu mezi strukturou a aktivitou zahrnujících substituce aminokyselin na trombinových receptorech. V práci Bernatowicz a spol.: *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 4879 až 4887, jsou popsány tetra- a pentapeptidy jako silní antagonisté trombinového receptoru, například N-trans-cinnamoyl-p-fluor-Phe-p-guanidino-Phe-Leu-Arg-NH₂ a N-trans-cinnamoyl-p-fluor-Phe-p-guanidino-Phe-Leu-Arg-Arg-NH₂. Peptidoví antagonisté trombinového receptoru jsou popsáni také ve spisu WO 94/03479, publikovaném 17. února 1994.

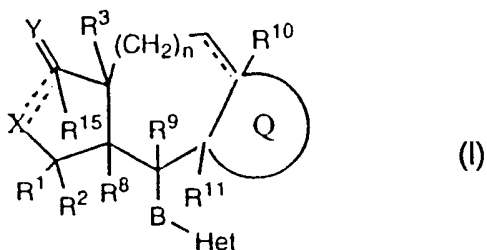
Himbacin, piperidinový alkaloid vzorce



byl identifikován jako antagonist muskarinového receptoru. Celková syntéza (+)-himbacinu je popsána v práci Chackalamannila a spol.: *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9812 až 9813.

Podstata vynálezu

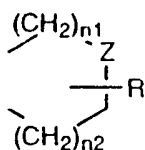
Předložený vynález se týká antagonisty trombinového receptoru obecného vzorce I



nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, při čemž

jednoduše tečkovaná čára znamená případnou dvojnou vazbu,
dvojitá tečkovaná čára znamená případnou jednoduchou vazbu,
n znamená číslo 0 až 2,

Q znamená skupinu obecného vzorce



v němž n_1 a n_2 nezávisle na sobě znamenají číslo 0 až 2, nebo jestliže dvojná vazba není přítomna, Q znamená také napojený R-substituovaný aryl nebo R-substituovaný heteroaryl,

R znamená 1 až 3 substituenty nezávisle na sobě vybrané ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, atomu halogenu, hydroxyly, aminové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-\text{COR}^{16}$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{SOR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{COR}^{16a}$, $-\text{NR}^{16}\text{COOR}^{16a}$, $-\text{NR}^{16}\text{CONR}^4\text{R}^5$, fluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, difluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylu a thioalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, difluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylu a thioalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo R^1 a R^2 společně tvoří skupinu $=\text{O}$,

R^3 znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-\text{SOR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{19}$, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, fluor-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, difluor-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluor-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl nebo thioalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

Het znamená mono-, bi- nebo tricyklickou heteroaromatickou skupinu s 5 až 14 atomy, která obsahuje 1 až 13 atomů uhlíku a 1 až 4 heteroatomy nezávisle na

sobě vybrané ze skupiny sestávající z atomu dusíku, kyslíku a síry, při čemž atom dusíku může tvořit N-oxid nebo kvarterní skupinu s alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, při čemž Het je napojena na B atomem uhlíku tohoto kruhu a Het skupina je substituována 1 až 4 substituenty W nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, difluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylu se 3 až 6 atomy uhlíku, heterocykloalkylu, heterocykloalkylu substituovaného alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylem se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, R²¹-aryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, R²¹-aryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, dihydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, thioalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxyskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, atomu halogenu, skupiny -NR⁴R⁵, -CN, -OH, -COOR¹⁷, -COR¹⁶, -OSO₂CF₃, -CH₂OCH₂CF₃, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny -C(O)NR⁴R⁵, -OCHR⁶-fenyly, fenoxi-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny -NHCOR¹⁶, -NHSO₂R¹⁶, bifenyly, skupiny -OC(R⁶)₂COOR⁷, -OC(R⁶)₂C(O)NR⁴R⁵, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku substituované alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinou, hydroxylem, skupinou COOR¹⁷, -NHCOOR¹⁷, -CONR⁴R⁵, arylem, arylem substituovaným 1 až 3 substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, skupiny -CF₃, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a skupiny -COOR¹⁷, arylem, při čemž přilehlé atomy uhlíku tvoří kruh s methylenedioxy skupinou, skupinou -C(O)NR⁴R⁵ a heteroarylem, R²¹-arylu, arylu, při čemž přilehlé atomy uhlíku tvoří kruh s methylenedioxy skupinou, heteroarylu, heteroarylu substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, skupiny -OCF₃, -NO₂, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny -CHO a fenylu, a heteroarylu, při čemž přile-

hlé atomy uhlíku tvoří kruh s alkylenovou skupinou se 3 až 5 atomy uhlíku nebo methyldioxy skupinou,


R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylu, benzylu a cykloalkylu se 3 až 6 atomy uhlíku, nebo R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ nebo $-(CH_2)_2NR^7-(CH_2)_2-$ a tvoří kruh s atomem dusíku, na který jsou napojeny,

R^6 je nezávisle vybrán ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylu,

R^7 znamená atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^8 , R^{10} a R^{11} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající ze skupiny R^1 a $-OR^1$ s tím, že jestliže je přítomna případná dvojná vazba, R^{10} není přítomen, a jestliže kruh Q je aromatický, R^{10} a R^{11} nejsou přítomny,

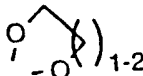
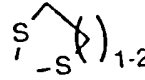
R^9 znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu nebo halogenalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

B znamená skupinu $-(CH_2)_{n_3}-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-NR^6-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, , cis nebo trans $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$ nebo $-(CH_2)_{n_4}C\equiv C(CH_2)_{n_5}-$, kde n_3 znamená číslo 0 až 5, n_4 a n_5 nezávisle znamenají číslo 0 až 2 a R^{12} a R^{12a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku a atomu halogenu,

X znamená skupinu $-O-$ nebo $-NR^6-$, jestliže dvojitá čárkovaná čára znamená jednoduchou vazbu, nebo X znamená skupinu $-OH$ nebo $-NHR^{20}$, jestliže tato vazba není přítomna,

Y znamená skupinu $=O$, $=S$, (H,H) , (H,OH) nebo $(H, \text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, jestliže dvojitá čárkovaná čára znamená jednoduchou vazbu nebo jestliže tato vazba není přítomna, Y znamená skupinu $=O$, (H,H) , (H,OH) , (H,SH) nebo $(H, \text{alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku})$,

R^{15} není přítomna, jestliže dvojitá čárkovaná čára znamená jednoduchou vazbu, a znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-NR^{18}R^{19}$ nebo $-OR^{17}$, jestliže tato vazba není

přítomna, nebo Y znamená skupinu  nebo 

a R¹⁵ znamená atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

R¹⁶ a R^{16a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z nižšího alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyly nebo benzylu,

R¹⁷, R¹⁸ a R¹⁹ jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyly a benzylu,

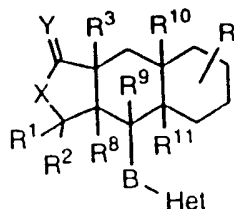
R²⁰ znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, skupinu -C(O)R⁶ nebo skupinu -SO₂R⁶,

R²¹ znamená 1 až 3 substituenty nezávisle na sobě vybrané ze skupiny sestávající ze skupiny -CF₃, -OCF₃, atomu halogenu, skupiny -NO₂, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny -COOR¹⁷, -COR¹⁷, -NHCOR¹⁶, -NHSO₂R¹⁶ a -NHSO₂CH₂CF₃,

Z znamená skupinu -CH₂-, -O-, -S(O)_{0,2}-, -NR²²-, -C(O)-, -C(=NOR¹⁷)- nebo -C(R¹³R¹⁴)-, při čemž R¹³ a R¹⁴ společně s atomem uhlíku, na který jsou napojeny, tvoří spirocykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo spiroheterocykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku obsahující 2 až 5 atomů uhlíku a 1 nebo 2 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síru a dusíku, a

R²² znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, skupinu -COR¹⁶ nebo skupinu -CONR¹⁸R¹⁹.

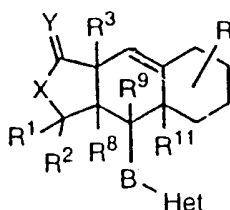
Jednou skupinou výhodnou sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce IA



(IA),

v němž X, Y, R, R¹, R², R³, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, B a Het znamenají jak shora uvedeno.

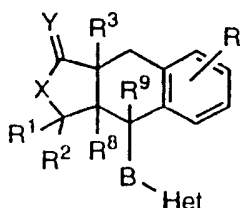
Druhou skupinou výhodných sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce IB



(IB),

v němž X, Y, R, R¹, R², R³, R⁸, R⁹, R¹¹, B a Het znamenají jak shora uvedeno.

Třetí skupinou výhodných sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce IC



(IC),

v němž X, Y, R, R¹, R², R³, R⁸, R⁹, B a Het znamenají jak shora uvedeno.

Každý ze substituentů R², R⁸, R¹⁰ a R¹¹ s výhodou znamená atom vodíku. R³ s výhodou znamená atom vodíku nebo nižší alkyl. Proměnná n s výhodou znamená číslo nula. R⁹ s výhodou znamená atom vodíku, hydroxyl nebo alkoxykupinu. R¹ s výhodou znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodněji methyl. Dvojitá čárkovaná

čára s výhodou znamená jednoduchou vazbu. X s výhodou znamená skupinu -O- a Y s výhodou znamená skupinu =O nebo (H, -OH). Z s výhodou znamená skupinu -CH₂-, -C(O)- nebo -C(=NOR¹⁷)-. Kruh Q s výhodou znamená skupinou R substituovaný cylohexyl nebo skupinou R substituovaný fenyl. R s výhodou znamená atom vodíku, atom fluoru, hydroxyl, alkoxy skupinu nebo alkyl. B s výhodou znamená trans -CH=CH-. Het s výhodou znamená pyridyl, substituovaný pyridyl, chinolyl nebo substituovaný chinolyl. Výhodnými substituenty (W) na Het jsou aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo alkyl. Výhodnější jsou ty sloučeniny, v nichž Het znamená 2-pyridyl substituovaný v poloze 5 arylem, substituovaným arylem, heteroarylem nebo alkylem nebo 2-pyridyl substituovaný v poloze 6 alkylem.

Antagonistické sloučeniny trombinového receptoru podle předloženého vynálezu mají anti-trombotickou účinnost, účinnost působící proti agregaci destiček a antiaterosklerotickou, antirestenotickou a antikoagulační aktivitu. Onemocnění související s trombózou léčená sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou trombóza, ateroskleróza, restenóza, hypertenze, angina pectoris, arytmie, srdeční selhání, infarkt myokardu, glomerulonefritida, trombotický a tromboembolytický infarkt, periferní vasculární onemocnění, jiné kardiovaskulární onemocnění, cerebrální ischemie, zánětlivá onemocnění a rakovina stejně jako další poruchy, v nichž trombin a jeho receptor hrají patologickou roli.

Tento vynález se tedy týká použití sloučeniny obecného vzorce I jako anti-trombotického činidla, činidla působícího proti agregaci destiček, antikoagulačního činidla nebo protirakovinového činidla u savců, kteří toto léčení potřebují.

Podle jiného aspektu se tento vynález týká farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

V další části je tento vynález popsán podrobně.

Pokud není jinak uvedeno, pojem "alkyl" nebo "nižší alkyl" znamená přímé nebo rozvětvené alkylové řetězce s 1 až 6 atomy uhlíku. Pojem "alkoxyskupina" podobně označuje alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

Fluoralkyl, difluoralkyl a trifluoralkyl znamená alkylové řetězce, v nichž je koncový atom uhlíku substituován jedním, dvěma nebo třemi atomy fluoru, např. skupinu $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ nebo $-CH_2CH_2F$. Halogenalkyl znamená alkylový řetězec substituovaný 1 až 3 atomy halogenu.

"Alkenyl" znamená přímé nebo rozvětvené uhlíkové řetězce s 1 až 6 atomy uhlíku s jednou nebo více dvojnými vazbami v řetězci, konjugovanými nebo nekonjugovanými. Podobně "alkinyl" znamená přímé nebo rozvětvené uhlíkové řetězce s 1 až 6 atomy uhlíku s jednou nebo více trojnými vazbami v řetězci. Jestliže alkylový, alkenylový nebo alkinylový řetězec je napojen na dvě další skupiny a je tedy dvojnásobný, používá se pojem alkylen, alkenylen a alkinylen.

"Cykloalkyl" znamená nasycený uhlíkatý kruh se 3 až 6 atomy uhlíku, zatímco "cykloalkylen" znamená odpovídající dvojnásobný kruh, při čemž body připojení na jiné skupiny zahrnují všechny možné polohové isomery a stereoisomery.

"Heterocykloalkyl" jako substituent na Het znamená nasycené kruhy se 4 až 7 atomy, mezi něž patří 3 až 4 atomy uhlíku a 1 až 3 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající ze skupiny $-O-$, $-S-$ a $-NR^7-$ napojené na zbytek molekuly atomem uhlíku. Příklady heterocykloalkylové skupiny jsou 2-azetidiny, 2-pyrrolidiny, tetrahydrothiofen-2-yl, tetrahydro-2-furanyl, 4-piperidiny, 2-piperaziny, tetrahydro-4-pyranyl, 2-morfoliny a 2-thiomorfoliny.

"Atom halogenu" znamená skupinu fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Jestliže R^4 a R^5 společně s atomem dusíku tvoří kruh, na který jsou napojeny, tento kruh znamená 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl a 1-piperazinyl, při čemž piperazinový kruh může být také substituován skupinou R^7 v na atomu dusíku v poloze 4.

"Dihydroxyalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku" znamená alkylový řetězec, který je substituován dvěma hydroxylovými skupinami na dvou různých atomech uhlíku.

"Aryl" znamená fenyl, naftyl, indenyl, tetrahydronaftyl nebo indanyl.

"Heteroaryl" znamená jednoduchý kruh, bicyklickou skupinu, nebo heteroaromatickou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku sestávající ze 2 až 9 atomů uhlíku a 1 až 4 heteroatomů nezávisle na sobě vybraných ze skupiny sestávající z atomu dusíku, kyslíku a síry s přikondenzovaným benzenovým kruhem s tím, že tyto kruhy nezahrnují přilehlé atomy kyslíku a/nebo síry. Patří sem také N-oxidy kruhových atomů dusíku stejně jako takové sloučeniny, v nichž je atom dusíku substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku za vzniku kvarterního aminu. Příklady jednotlivých kruhů heteroarylových skupin jsou pyridyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, furanyl, pyrrolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, pyridazinyl a triazolyl. Příklady bicyklických heteroarylových skupin jsou naftyridyl (např. 1,5 nebo 1,7), imidazopyridyl, pyrido[2,3]imidazolyl, pyridopyrimidinyl a 7-azaindolyl. Příklady heteroarylových skupin s kondenzovaným benzenovým kruhem jsou indolyl, chinolyl, isochinolyl, ftalazinyl, benzothienyl (tj. thionaftenyl), benziimidazolyl, benzofuranyl, benzoxazolyl a benzofurazanyl. Patří sem všechny polohové isomery, např. 1-pyridyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl a 4-pyridyl. Heteroaryly substituované skupinou W znamenají takové skupiny, v nichž mají substituovatelné atomy uhlíku kruhu shora definovaný substitent nebo v nichž přilehlé atomy uhlíku tvoří kruh s alkylenovou skupinou nebo methylenedioxykupinou.

Pojem "Het" znamená například jediný kruh, bicyklickou skupinu nebo heteroarylovou skupinu s přikondenzovaným benzenovým kruhem jak bezprostředně shora uvedeno, stejně jako tricyklické skupiny, jako je benzochinoliny (např. 1,4 nebo 7,8)

nebo fenantrolinyl (např. 1,7, 1,10 nebo 4,7). Skupiny Het jsou napojeny na skupinu B atomem uhlíku kruhu, např. Het znamená 2-pyridyl, 3-pyridyl nebo 2-chinolyl.

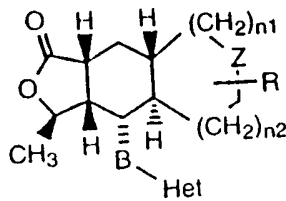
Příklady heteroarylových skupin, v nichž přilehlé atomy uhlíku tvoří kruh s alkylenovou skupinou, jsou 2,3-cyklopentenopyridin, 2,3-cyklohexenopyridin a 2,3-cykloheptenopyridin.

Pojem "případná dvojná vazba" znamená vazbu, která je ve středním kruhu struktury uvedené jako obecný vzorec I uvedena jako jednou čárkovaná čára. Pojem "případná jednoduchá vazba" znamená vazbu, která je ve struktuře obecného vzorce I uvedena jako dvojitá čárkovaná čára mezi X a atomem uhlíku, na který jsou napojeny Y a R¹⁵. Sloučeniny, v nichž tato vazba není přítomna, jsou uvedeny například v příkladu 6.

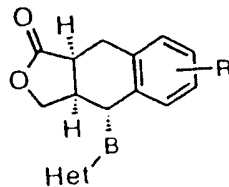
Shora uvedené konstatování, v němž se například o R⁴ a R⁵ uvádí, že jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny substituentů, znamená, že R⁴ a R⁵ jsou nezávisle na sobě vybrány, ale také to, že jestliže se R⁴ nebo R⁵ vyskytují v molekule více než jedenkrát, všechny tyto výskyty jsou nezávisle na sobě vybrány. Zruční odborníci v oblasti techniky si uvědomí, že velikost a povaha substituentu (substituentů) bude ovlivňovat počet substituentů, které mohou být přítomny.

Sloučeniny podle vynálezu mají alespoň jeden asymetrický atom uhlíku, tedy všechny isomery, včetně diastereomerů a rotačních isomerů jsou považovány za část tohoto vynálezu. Tento vynález zahrnuje (+)- a (-)-isomery jak v čistém stavu tak jako směsi včetně racemických směsí. Isomery se mohou vyrábět konvenčními způsoby, buď zreagováním opticky čistých nebo opticky obohacených výchozích materiálů nebo rozdělením isomerů sloučeniny obecného vzorce I.

Typické výhodné sloučeniny podle předloženého vynálezu, v nichž Q znamená nasycený kruh, mají následující stereochemii:



s tím, že výhodnější jsou ty sloučeniny, které mají tuto absolutní stereochemii. Typické výhodné sloučeniny podle předloženého vynálezu, v nichž Q znamená aromatický kruh, mají následující stereochemii, při čemž Q znamená například fenylový kruh:



s tím, že výhodnější jsou ty sloučeniny, které mají tuto absolutní stereochemii.

Zruční odborníci z oblasti techniky si uvědomí, že u některých sloučenin obecného vzorce I bude jeden isomer vykazovat větší farmakologickou aktivitu než ostatní isomery.

Sloučeniny podle vynálezu s bazickou skupinou mohou tvořit farmaceuticky přijatelné soli s organickými a anorganickými kyselinami. Příklady vhodných kyselin pro tvorbu solí jsou kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citronová, šťavelová, malonová, salicylová, jablečná, fumarová, jantarová, askorbová, maleinová, methansulfonová a další minerální a karboxylové kyseliny dobře známé odborníkům z oblasti techniky. Tato sůl se vyrobí tak, že se volná báze uvede do kontaktu s dostatečným množstvím žádané kyseliny za vzniku soli. Volná báze se může regenerovat reakcí soli s vhodně zředěným roztokem vodné báze, jako je zředěný vodný hydrogenuhličitan sodný. Forma volné báze se liší od své případné soli v

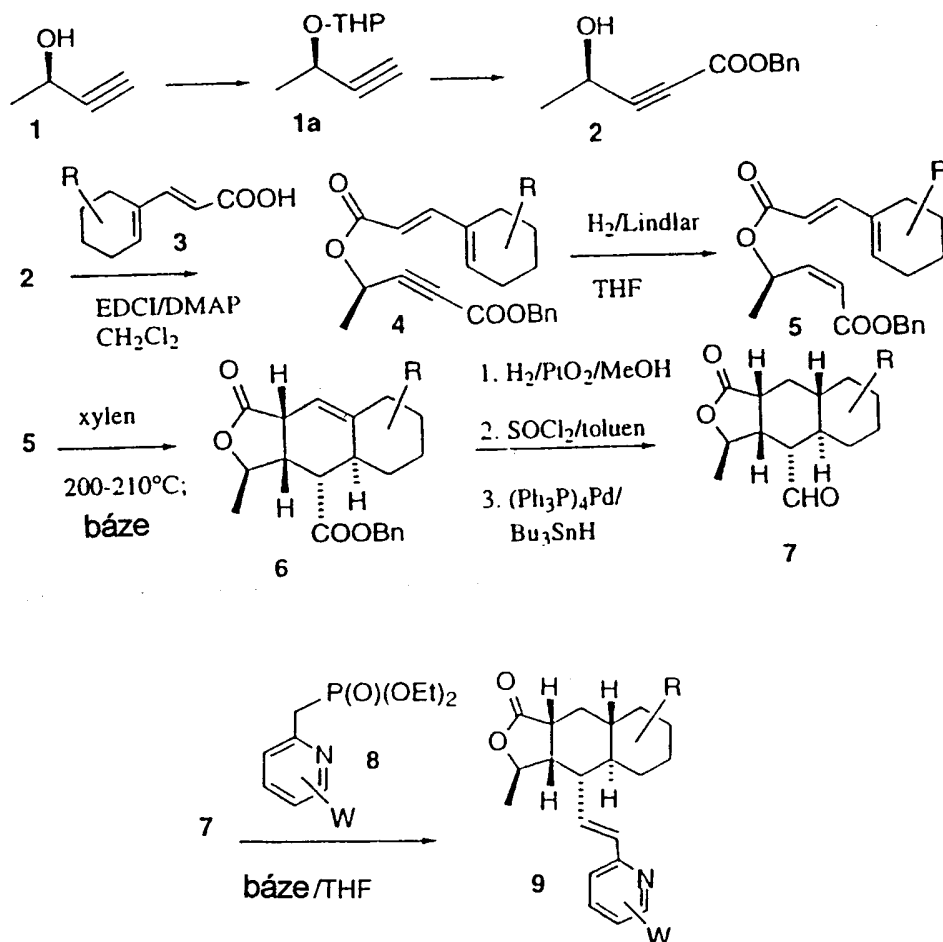
některých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale tato sůl je jinak ekvivalentní příslušné volné bázi pro účely podle tohoto vynálezu.

Některé sloučeniny podle vynálezu jsou kyselé (např. ty sloučeniny, které mají karboxylovou skupinu). Tyto sloučeniny tvoří farmaceuticky přijatelné soli s anorganickými a organickými bázemi. Příklady těchto bází jsou sodné, draselné, vápenaté, hlinité, lithné, zlatité a stříbné soli. Patří sem také soli tvořené farmaceuticky přijatelnými aminy, jako je amoniak, alkylaminy, hydroxyalkylaminy, N-methylglukamin a podobné.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se obecně připravují způsoby známými z oblasti techniky, např. způsoby, které jsou popsány níže.

Ve schématu 1 je uveden způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 0, případná dvojná vazba není přítomna, Q tvoří cyklohexylový kruh, jednoduchá vazba je přítomna mezi X a atomem uhlíku, na který je připojen Y, X znamená skupinu -O-, Y znamená skupinu =O, B znamená skupinu -CH=CH-, Het znamená W skupinou substituovaný pyridyl, R² znamená methyl a R¹, R³, R⁸, R⁹, R¹⁰ i R¹¹ znamenají atom vodíku. Podobný postup lze však použít pro výrobu sloučenin obsahujících jiné popřípadě substituované skupiny Het. Zručný odborník z oblasti techniky si uvědomí, že tento způsob je stejně aplikovatelný na přípravu opticky aktivních racemických sloučenin.

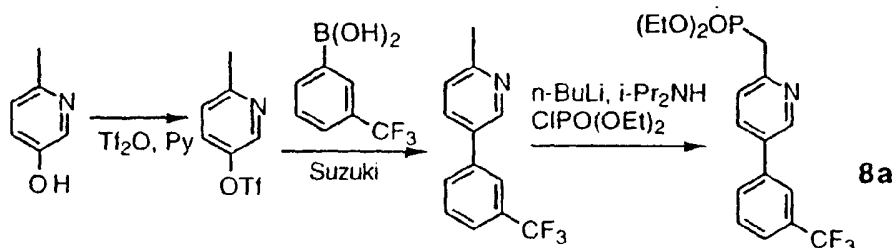
Schema 1



Komerčně dostupný (R)-3-butin-2-ol je O-chráněný jako tetrahydropyranylether reakcí s dihydropyranem v přítomnosti katalytického množství para-toluensulfonové kyseliny za vzniku meziprojektu vzorce 1a. Reakce roztoku sloučeniny vzorce 1a v THF s butyllithiem při -78 °C následovaná přidáním benzylchlorformiátu a následně odstranění chránění poskytuje meziprojekt vzorce 2, který je esterifikován dienovou kyselinou obecného vzorce 3 za standardních podmínek za vzniku esteru obecného vzorce 4. Selektivní redukce trojné vazby sloučeniny obecného vzorce 4 použitím Lindlarova katalyzátoru pod vodíkem poskytla meziprojekt obecného vzorce 5, který

po tepelné cyklizaci mezi 200 a 210 °C a následující reakci s bází poskytl tricyklický meziprodukt obecného vzorce 6. Ester obecného vzorce 6 se podrobí hydrogenaci v přítomnosti oxidu platičitého za vzniku nasycené karboxylové kyseliny jako meziproduktu, jehož reakce s SOCl_2 poskytla odpovídající chlorid kyseliny a ten se redukcí tributylcínhydridem v přítomnosti paladia převede na tricyklický aldehyd obecného vzorce 7. Kondenzace aniontu generovaného z fosfonátu obecného vzorce 8 s aldehydem obecného vzorce 7 v THF poskytla alken obecného vzorce 9 (konečný produkt).

Meziproducty obecného vzorce 8, v němž W znamená aryl nebo R^{21} -aryl, lze připravit způsobem podobným způsobu bezprostředně dále popsanému při výrobě trifluormethylfenylovou skupinou substituované sloučeniny vzorce 8a.



Komerčně dostupný hydroxypyridinový derivát se převede na odpovídající trifluormethansulfonát působením anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové, který se pak zkondenzuje s komerčně dostupnou kyselinou boritou v přítomnosti paladia za podmínek Suzukihovy reakce. Výsledný produkt se převede na fosfonát reakcí s terc. butyllithiem s následujícím přidáním diethylchlorfosfonátu.

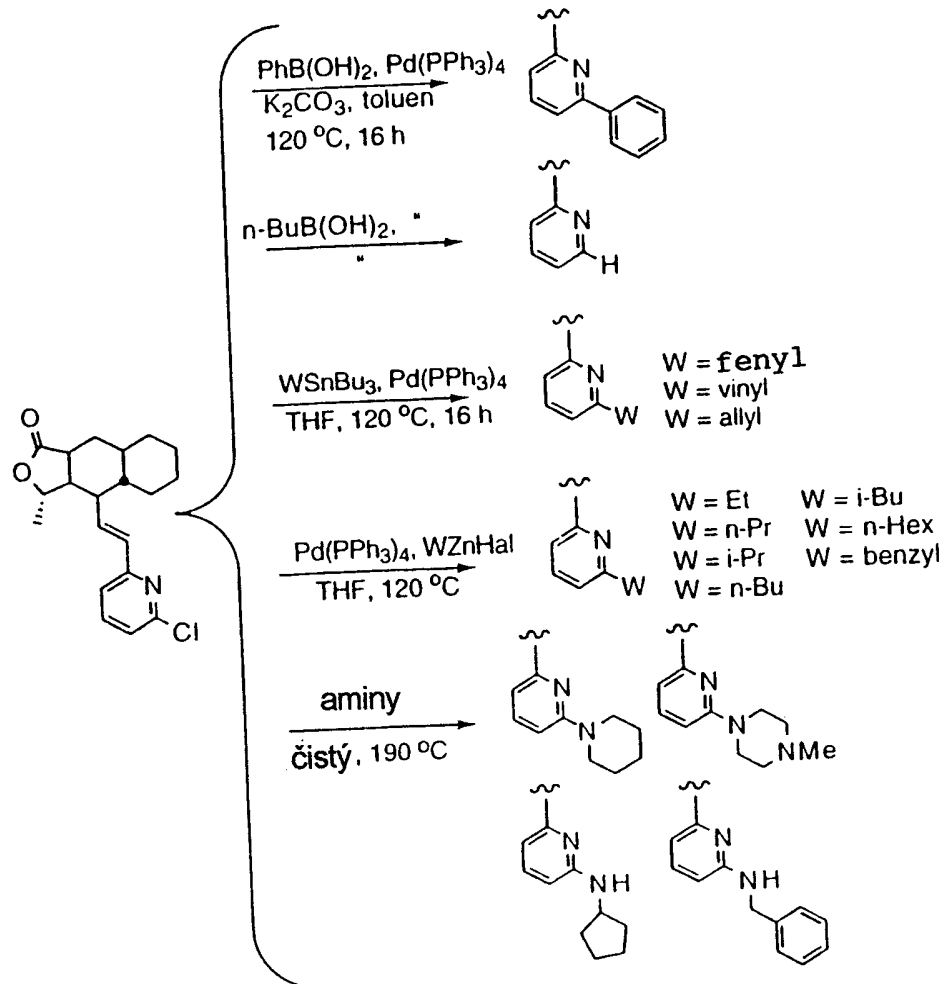
Sloučenina obecného vzorce 9, v němž W znamená popřípadě substituovaný aryl, se může také vyrobit ze sloučeniny obecného vzorce 9, v němž W znamená skupinu $-\text{OH}$, použitím trifluormethansulfonátového meziproduktu. Například 3-hydroxy-6-methylpyridin se nechá zreagovat s triisopropylsilylchloridem. Výsledná sloučenina s chráněným hydroxylem se převede na fosfonát, jak je shora popsáno při výrobě meziproduktu obecného vzorce 8. Triisopropylsilylskupinou chráněný mezi-

produkt se pak nechá zreagovat s tricyklickým meziproduktem obecného vzorce 7 a chránicí skupina se za standardních podmínek odstraní. Výsledná sloučenina obecného vzorce 9, v němž W znamená skupinu OH, se pak nechá zreagovat s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové za teploty místnosti v rozpouštědle, jako je dichlormethan; trifluormethansulfonát se pak nechá zreagovat s případně substituovanou alkyboritou kyselinou, např. popřípadě substituovanou fenyloboritou kyselinou, v rozpouštědle, jako je toluen, v přítomnosti $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a báze, jako je uhličitán draselný, za zvýšené teploty a v inertní atmosféře.

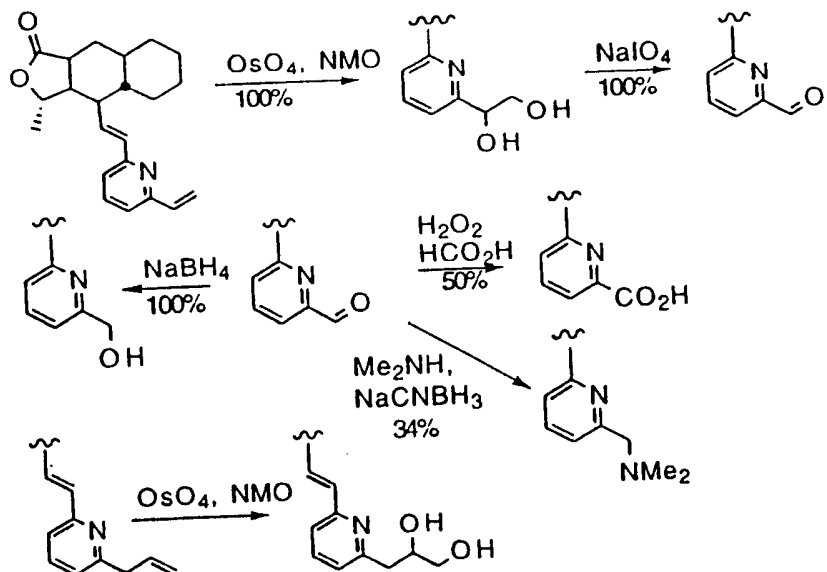
Sloučeniny obecného vzorce 9, v němž W znamená substituovanou hydroxylovou skupinu (např. benzyloxyskupinu), se mohou vyrobit ze sloučenin obecného vzorce 9, v němž W znamená hydroxyl, varem pod zpětným chladičem ve vhodném rozpouštědle, jako je aceton, se sloučeninou substituovanou atomem halogenu, jako je popřípadě substituovaný benzylobromid, v přítomnosti báze, jako je uhličitán draselný.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž Het je substituována W atomem uhlíku (např. W znamená alkyl, alkenyl nebo arylalkyl) nebo atomem dusíku (tj. $-\text{NR}^4\text{R}^5$), se mohou připravovat použitím sloučenin obecného vzorce I, v němž W znamená chloralkyl, jako meziprodukt. Sloučeniny obecného vzorce I, v němž W znamená polární skupinu, jako je hydroxyalkyl, dihydroxyalkyl, $-\text{COOH}$, dimethylaminová skupinu a $-\text{COH}$, se mohou vyrábět tak, jak je uvedeno ve schématu 1B, v němž výchozí materiál znamená sloučeninu obecného vzorce I, v němž W znamená alkenyl. Následující schemata 1A a 1B ukazují dobře známé reakční podmínky výroby různých W skupinou substituovaných sloučenin, v nichž Q znamená cyklohexyl, X znamená skupinu $-\text{O}-$, Y znamená skupinu $=\text{O}$, R^{15} není přítomna, R^1 znamená methyl, R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} i R^{11} znamená atom vodíku, B znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ a Het znamená 2-pyridyl.

Schema 1A



Schema 1B



Zručný odborník z oblasti techniky si uvědomí, že reakce podobné popsaným ve shora uvedených tabulkách lze provést s jinými sloučeninami obecného vzorce I, pokud substituent, který je přítomen, není citlivý na popsané reakční podmínky.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž Q znamená nearomatickou skupinu, případná jednoduchá vazba (představovaná dvojitou čárkovanou čarou) není přítomna, X znamená skupinu OH, Y znamená skupinu OH, R^{15} znamená atom vodíku a zbývající proměnné znamenají jak shora uvedeno, se mohou vyrobit reakcí odpovídajících sloučenin, v nichž je přítomna případná jednoduchá vazba, X znamená skupinu -O-, Y znamená skupinu =O a R^{15} není přítomna, reakcí s redukčním činidlem, jako je LAH.

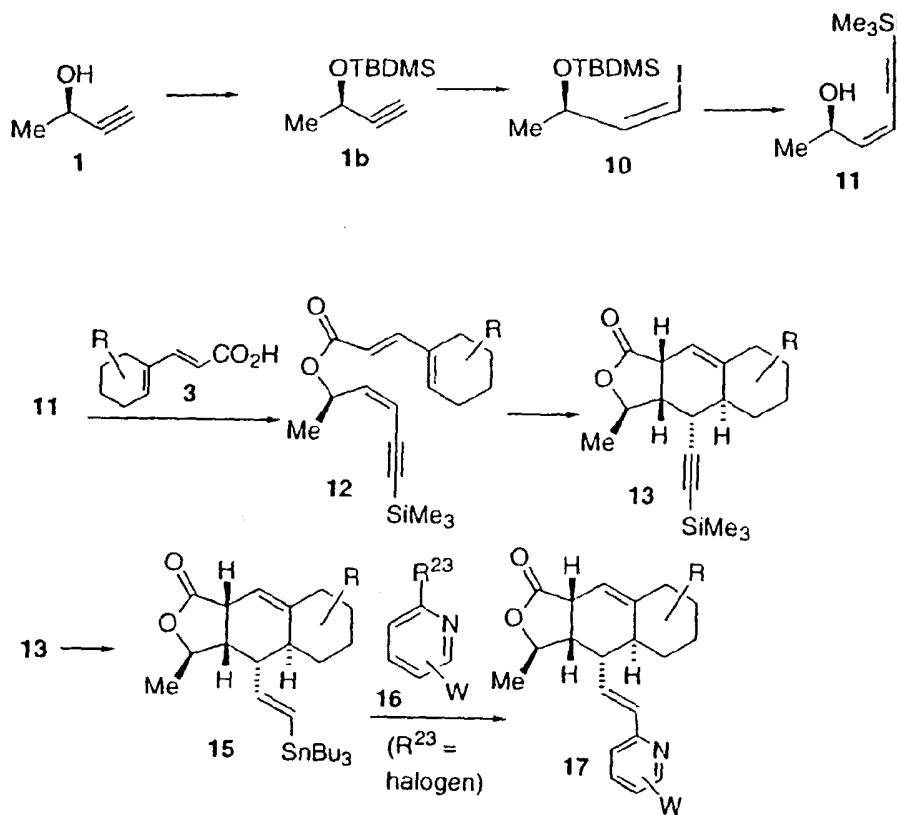
Sloučeniny obecného vzorce I, v němž je případná jednoduchá vazba přítomna, X znamená skupinu -O-, Y znamená (H,OH), R^{15} není přítomna a zbývající proměnné znamenají jak shora uvedeno, se může vyrobit reakcí odpovídajících sloučenin, v nichž je případná jednoduchá vazba přítomna, X znamená skupinu -O-, Y znamená skupinu =O a R^{15} není přítomna, s reakčním činidlem, jako je DIBAL. Výsledné sloučeniny, v nichž Y znamená (H,OH), se mohou převést na odpovídající sloučeniny, v nichž Y znamená (H, alkoxy skupina), reakcí hydroxysloučeniny s příslušným alkanolem v přítomnosti reakčního činidla, jako je etherát fluoridu boritého. Sloučenina, v níž Y znamená (H,OH), se může také převést na odpovídající sloučeninu, v níž Y znamená (H,H), reakcí hydroxysloučeniny s etherátem fluoridu boritého a Et_3SiH v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, za nízkých teplot.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^9 znamená atom vodíku, lze převést na odpovídající sloučeninu, v níž R^9 znamená hydroxylovou skupinu, zahřátím s oxidačním činidlem, jako je oxid seleničitý.

Ve schématu 2 je uveden způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 0, případná dvojná vazba je přítomna, Q znamená cyklohexylový kruh, X znamená skupinu -O-, Y znamená skupinu =O, R^2 , R^3 , R^8 , R^9 i R^{11} znamená

atom vodíku, R^1 znamená methyl, R^{10} není přítomna, B znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$ a Het znamená skupinou W substituovaný pyridyl. Podobný způsob se však může použít pro výrobu sloučenin obsahujících jiné popřípadě substituované skupiny Het.

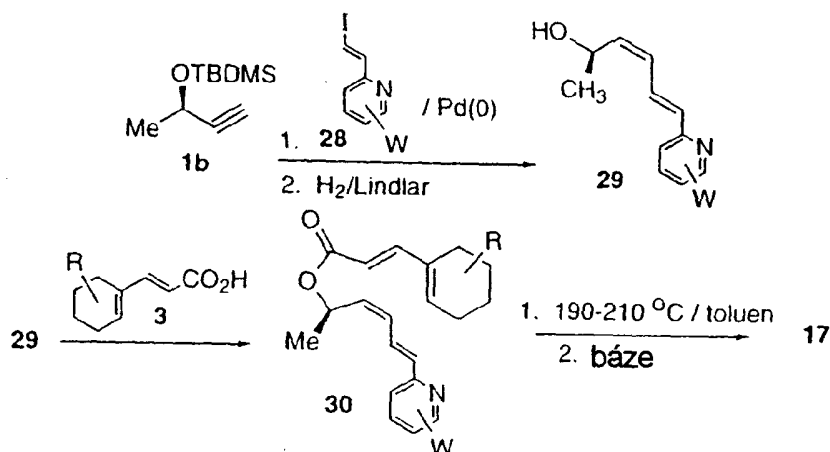
Schema 2



Alkohol vzorce 1 se O-chrání jako TBDMS ether reakcí s TBDMS-chloridem. Anion generovaný ze sloučeniny vzorce 1b působením roztoku jodu poskytne odpovídající acetylenický jodid, který redukcí di(cyklohexyl)boranem poskytuje cis-vinyljodid vzorce 10. Kondenzací vinyljodidu vzorce 10 s trimethylsilylacetylenem v přítomnosti měďné soli a paladia se získá meziprodukt vzorce 11, po odstranění chránící skupiny použitím trifluoroctové kyseliny v methanolu. Esterifikace sloučeniny vzorce 11 působením kyseliny obecného vzorce 3 se získá ester obecného vzorce 12

jako meziproduct, který tepelnou cyklizací při 185 až 195 °C poskytuje tricyklický prekursor obecného vzorce 13 po krátké reakci s DBU. Desilylace acetylenického derivátu obecného vzorce 13 následovaná hydrostanylací použitím tributylcínhydridu v přítomnosti AIBN poskytuje vinylicínanový derivát obecného vzorce 15, který se kondenzuje s halogenpyridinovým derivátem obecného vzorce 16 za vzniku konečného produktu obecného vzorce 17.

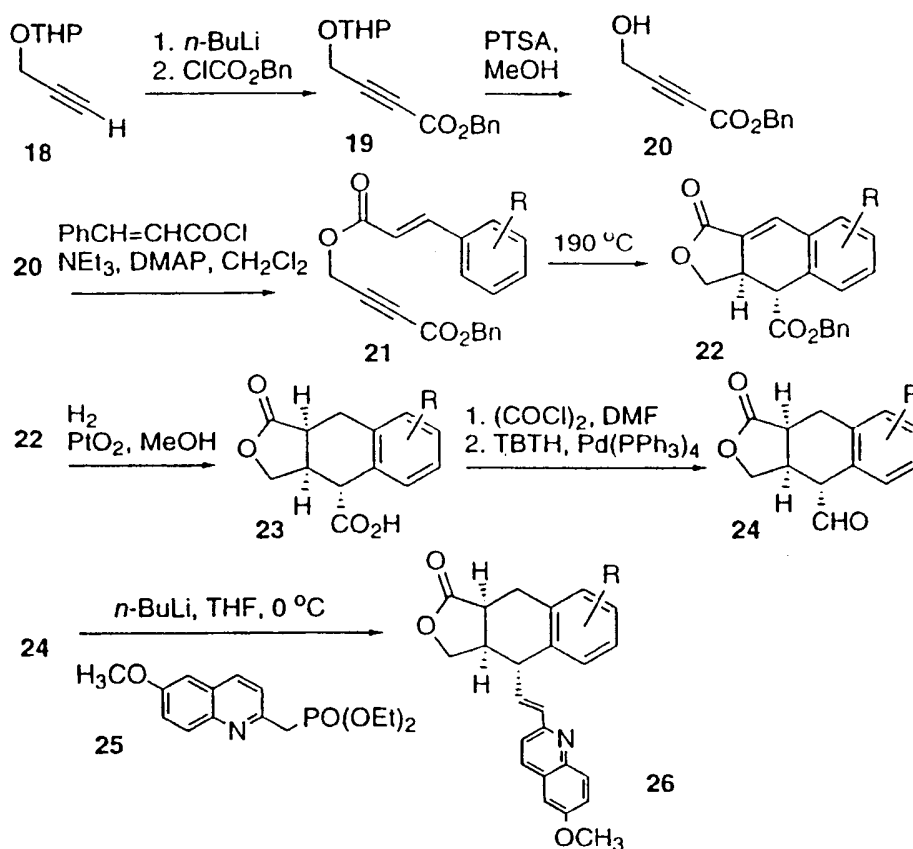
Schema 2A nabízí alternativní postup:



Paladiem zprostředkovaná kondenzace acetylenů vzorce 1b s trans-jodvinylpyridinem obecného vzorce 28 následovaná selektivní redukcí trojné vazby poskytuje dienový alkohol obecného vzorce 29 jako meziproduct, který se esterifikuje dienovou kyselinou vzorce 3 na sloučeninu obecného vzorce 30. Tepelná cyklizace sloučeniny obecného vzorce 30 při 190 až 210 °C následovaná bazickým zpracováním poskytuje sloučeninu obecného vzorce 17. Meziproduct obecného vzorce 28 se připraví z (2-chlor-6-methyl)pyridinu kondenzací s (trimethylsilyl)acetylenem v přítomnosti paladia, následujícím odstraněním chránicí silylové skupiny použitím fluoridového aniontu a reakcí izolovaného produktu s tributylcínhydridem následovanou reakcí s jodem.

Ve schematu 3 je uveden způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 0, případná dvojná vazba není přítomna, Q tvoří fenylový kruh, X znamená skupinu -O-, Y znamená skupinu =O, R¹, R², R³, R⁸ i R⁹ znamená atom vodíku, R¹⁰ a R¹¹ nejsou přítomny, B znamená skupinu -CH=CH- a Het znamená methoxyskupinou substituovaný chinolyl. Podobný způsob se však může použít pro výrobu sloučenin obsahujících jiné popřípadě substituované skupiny Het.

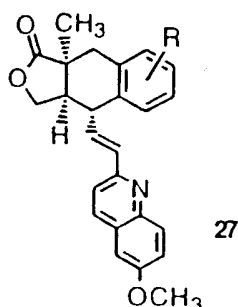
Schema 3



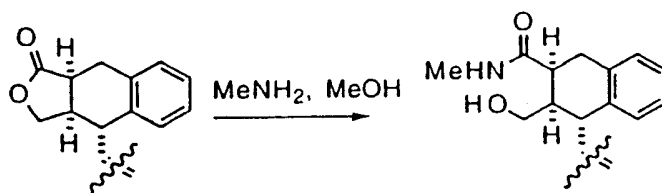
Komerčně dostupný acetylenový derivát vzorce 18 se převede na odpovídající ester vzorce 19 reakcí s butyllithiem v THF a následujícím působením benzylchlorformiátu. Odstranění THP skupiny následované esterifikací trans-cinnamylchloridem za standardních podmínek poskytlo ester obecného vzorce 21, který termickou cykli-

zací při 190 °C poskytuje tricyklický ester obecného vzorce 22. Hydrogenace sloučeniny obecného vzorce 22 na oxidu platičitém poskytuje karboxylovou kyselinu obecného vzorce 23, která se převede na odpovídající chlorid kyseliny za standardních podmínek. Redukce chloridu kyseliny, získaného z kyseliny obecného vzorce 23 použitím paladia a tributylcínhydridu, poskytuje aldehyd obecného vzorce 24, který kondenzací s aniontem, generovaným z fosfonátu obecného vzorce 25, poskytuje konečný produkt obecného vzorce 26.

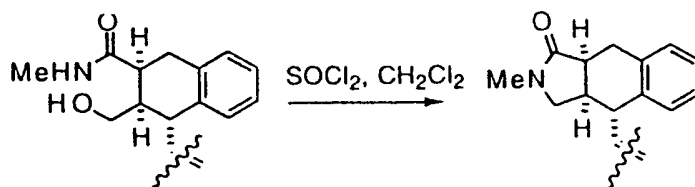
Sloučeniny, v nichž R^3 znamená alkyl, se mohou vyrábět z odpovídajících sloučenin, v nichž R^3 znamená atom vodíku. Například reakce sloučeniny obecného vzorce 26 s LDA následovaná CH_3I vede k výrobě odpovídající sloučeniny obecného vzorce 27, v němž R^3 znamená methyl



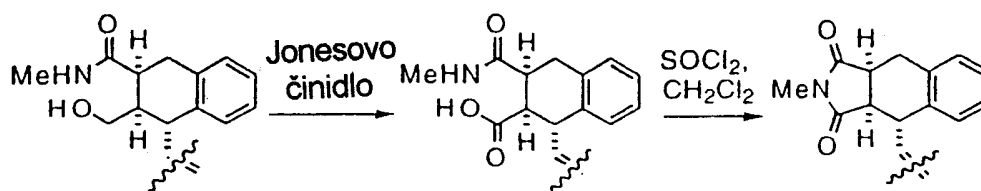
Amidové, laktamové a imidové deriváty sloučenin obecného vzorce I, v němž Q znamená aromatický kruh, se mohou vyrábět ze sloučenin, v nichž X znamená skupinu -O- a Y znamená skupinu =O, použitím následujících postupů, v nichž jsou uvedeny částečné vzorce:



Lakton se zpracuje s aminem za vzniku amidu s otevřeným kruhem.



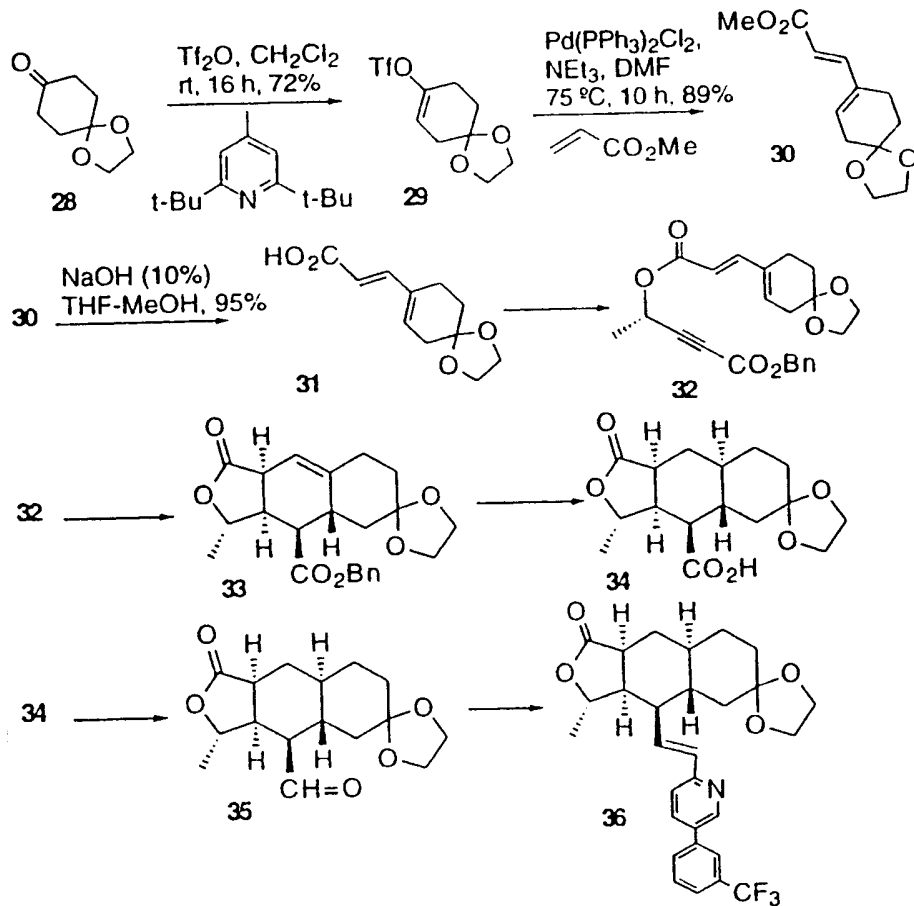
Tento amid se nechá zreagovat s reakčním činidlem, jako je thionylchlorid, za cyklizace amidu na laktam.



Hydroxylovou skupinou substituovaná část amidu se může převést na karboxylovou kyselinu reakcí s takovým reakčním činidlem, jako je Jonesovo činidlo, a výsledný produkt se cyklizuje za vzniku imidu stejným způsobem, jako je uvedeno u laktamu.

Ve schematu 4 je uveden způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 0, případná dvojná vazba není přítomna, Q tvoří cyklohexylový kruh substituovaný v poloze 6 ethylendioxyskupinou (tj. Z znamená skupinu $-C(R^{13}R^{14})$), X znamená skupinu $-O-$, Y znamená skupinu $=O$, R^1 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} i R^{11} znamená atom vodíku, R^2 znamená methyl, R^{15} není přítomna, B znamená skupinu $-CH=CH-$, Het znamená pyridyl a W znamená CF_3 -fenyl. Podobný způsob se však může použít pro výrobu sloučenin obsahujících jiné popřípadě substituované skupiny Het.

Schema 4

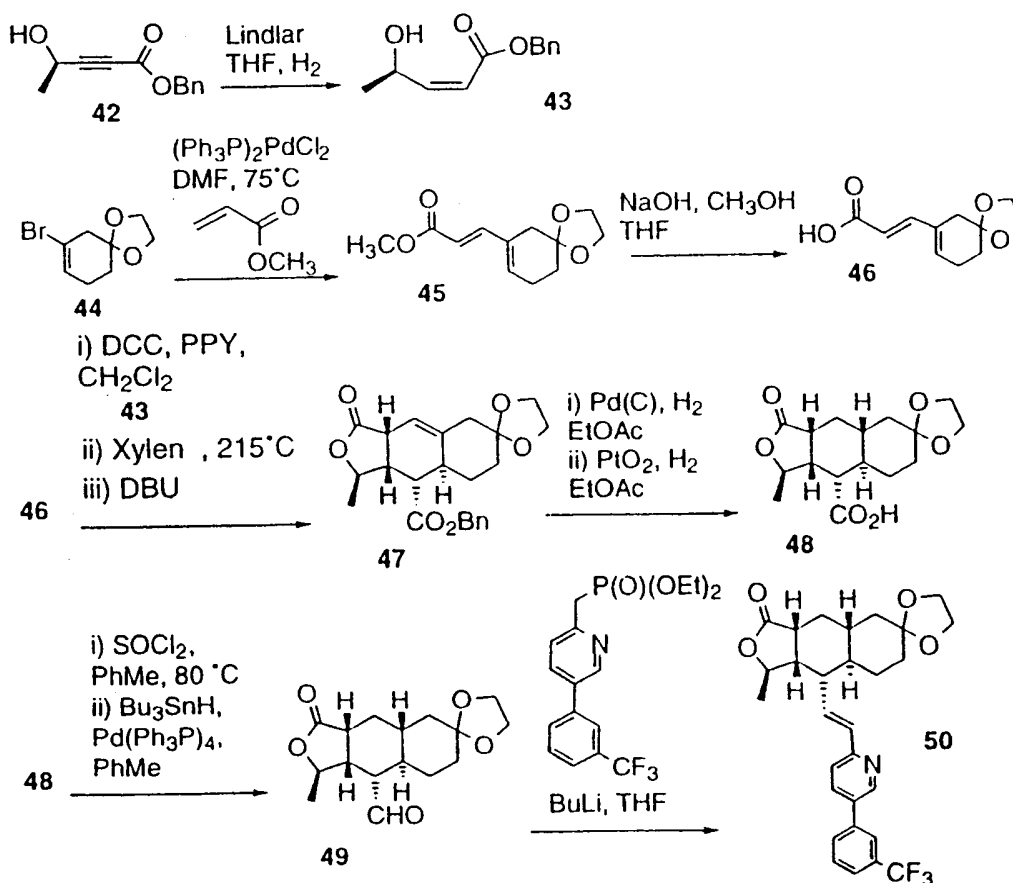


Roztok monoethylenketálu 1,4-cyklohexandionu vzorce 28 a 2,6-di-terc.butyl-4-methylpyridinu se nechá zreagovat s anhydridem trifluormethansulfonátové kyseliny. Získá se tak enoltrifluormethansulfonát vzorce 29. Tento enoltrifluormethansulfonát vzorce 29 se převede na sloučeninu vzorce 30 reakcí s methylakrylátem v rozpouštědle, jako je DMF, v přítomnosti báze, jako je triethylamin, a katalyzátoru, jako je $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ a sloučenina vzorce 30 se převede standardními způsoby na odpovídající kyselinu vzorce 31, např. reakcí s bází, jako je hydroxid sodný. Kyselina vzorce 31 se pak nechá zreagovat s racemickou sloučeninou vzorce 2 a cyklizuje se tak, jak je popsáno ve schématu 1. Získá se produkt vzorce 36 jako racemická směs.

Ketál, jako je sloučenina vzorce 36, se převede na odpovídající keton reakcí s kyselinou, jako je HCl. Keton se dále může zredukovat na odpovídající hydroxy-sloučeninu reakcí s takovým reakčním činidlem, jako je NaBH₄ nebo K-Selectride^(R).

Ve schematu 4A je uveden způsob výroby sloučenin podobných těm, které jsou uvedeny ve schematu 4, ale v nichž Z znamená ethylendioxykupinu, která je v poloze 7 cyklohexylového kruhu.

Schema 4A

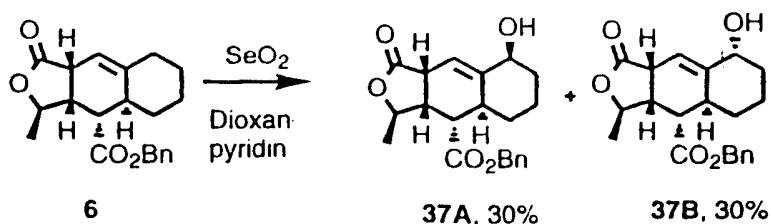


Roztok ketálu 44 se nechá zreagovat s methylakrylátem v takovém rozpouštědle, jako je DMF, v přítomnosti báze, jako je triethylamin, a katalyzátoru, jako je $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Výsledný ester vzorce 45 se převede na odpovídající kyselinu standardními způsoby, např. reakcí s bází, jako je hydroxid sodný. Kyselina vzorce 46 se pak nechá zreagovat se sloučeninou vzorce 43 a cyklizací se získá sloučenina vzorce 47, která se pak převede na odpovídající kyselinu standardními způsoby. Meziprodukt vzorce 49 se kondenzuje s B-Het-skupinou postupem popsáním ve schématu 1. Získá se sloučenina vzorce 50.

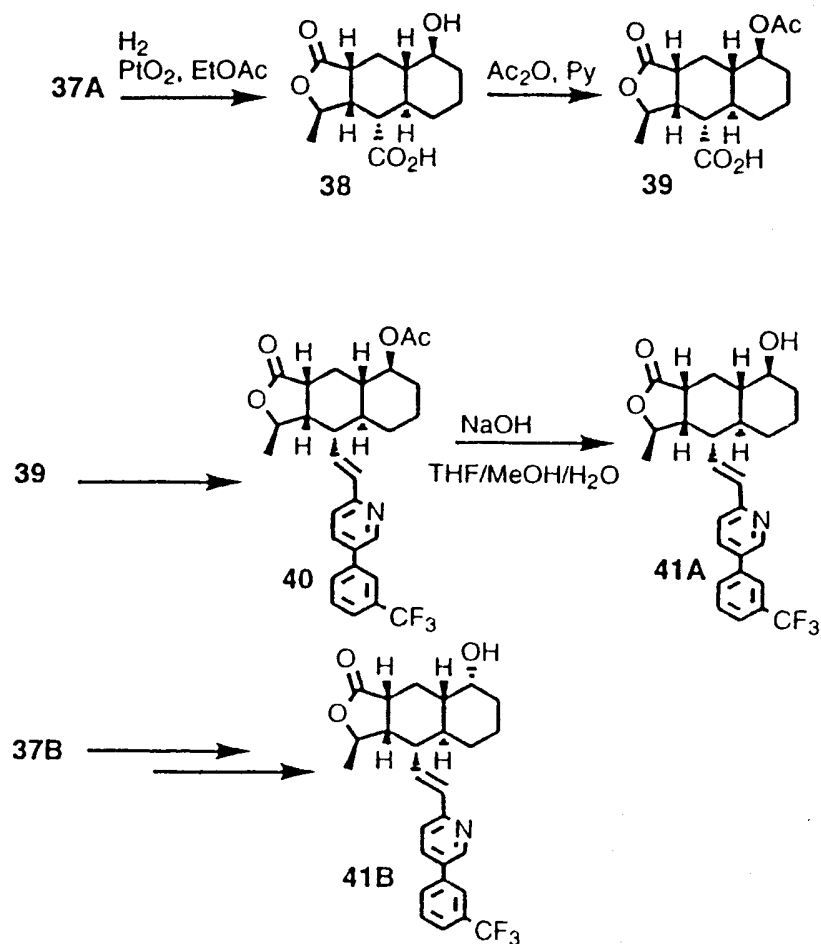
Ketál, jako je sloučenina vzorce 50, se může převést na odpovídající keton reakcí s kyselinou, jako je HCl. Keton se dále může zredukovat na odpovídající hydroxylsloučeninu reakcí s takovým reakčním činidlem, jako je NaBH_4 nebo K-Selectrid^(R). Keton se může převést na odpovídající 7-hydroxy-7-methyl-sloučeninu reakcí s takovým činidlem, jako je methylmagnesiumbromid.

Ve schématu 5 je uveden způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 0, případná dvojná vazba není přítomna, Q tvoří cyklohexylový kruh, X znamená skupinu -O-, Y znamená skupinu =O, R^1 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} i R^{11} znamená atom vodíku, R^2 znamená methyl, R^{15} není přítomna, B znamená skupinu -CH=CH-, Het znamená pyridyl, W znamená CF_3 -fenyl a R znamená hydroxyl. Podobný způsob se však může použít pro výrobu sloučenin obsahujících jiné popřípadě substituované skupiny Het.

Schema 5



rozděleno chromatografií



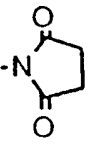
Meziprodukt vzorce 6 ze schematu 1 se zoxiduje. Získají se alkoholy vzorce 37A a 37B jako meziprodukty. Alkohol vzorce 37A se hydrogenuje za vzniku sloučeniny vzorce 38, která se následně převede na acetát vzorce 39. Acetát vzorce 39 se převede na meziprodukt vzorce 40 stejným způsobem, jako je uvedeno ve schematu 1. Meziprodukt vzorce 40 se zhydrolyzuje na sloučeninu vzorce 41A. Podobným postupem, ale nahrazením sloučeniny vzorce 37B ve druhém stupni se získá sloučenina vzorce 41B.

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž B znamená skupinu $-C(O)NH-$, se mohou vyrobit ze shora popsaného chloridu kyseliny (viz schema 3) kondenzací s příslušným aminem.

Výchozí materiály shora uvedených způsobů jsou buď komerčně dostupné, známé v oblasti techniky, nebo se vyrábějí způsoby, které jsou v oblasti techniky dobře známy.

Reaktivní skupiny, které nejsou zahrnuty ve shora uvedených způsobech, se mohou během reakcí chránit konvenčními chránícími skupinami, které lze po reakci standardními způsoby odstranit. Následující tabulka A ukazuje některé typické chránící skupiny.

Tabulka A

skupina, která má být chráněna	skupina, která má být chráněna, a chránící skupiny
$-COOH$	$-COOalkyl, -COObenzyl, -COOfenyl$
$>NH$	$>NCOalkyl, >NCObenzyl, >NCOfenyl$ $>NCH_2OCH_2CH_2Si(CH_3)_3, >NC(O)OC(CH_3)_3,$ $>N-benzyl, >NSi(CH_3)_3, >NSi(CH_3)_2C(CH_3)_2,$
$-NH_2$	
$-OH$	$-OCH_3, -OCH_2OCH_3, -OSi(CH_3)_3, -OSi(CH_3)_2C(CH_3)_2,$ or $-OCH_2fenyl$

Předložený vynález se týká také farmaceutického prostředku, který obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle tohoto vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou podávat v jakékoliv konvenční orální dávkové formě, jako jsou tobolky, tablety, prášky, sáčky, suspenze nebo roztoky. Přípravky a farmaceutické prostředky se mohou připravovat s použitím konvenčních farmaceuticky přijatelných excipiens a přísad konvenčními způsoby. Mezi taková farmaceuticky přijatelná excipiens a aditiva patří netoxická slučitelná plnidla, pojiva, dezintegrační činidla, pufry, ochranná činidla, antioxidační činidla, mazadla, ochucovací činidla, zahušťovací činidla, barvicí činidla, emulgační činidla a podobná.

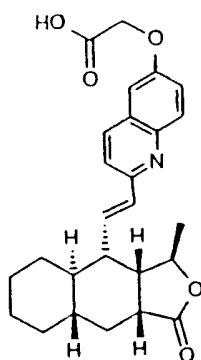
Denní dávka sloučeniny obecného vzorce I pro léčení onemocnění nebo stavu shora uvedeného je 0,001 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti za den, s výhodou 0,001 až 10 mg/kg. Pro průměrnou hmotnost těla 70 kg je to tedy dávka od 0,1 do 700 mg léčiva za den, podaná v jediné dávce nebo ve 2 až 4 rozdělených dávkách. Přesná dávka se však stanoví ošetřujícím lékařem a závisí na aktivitě podávané sloučeniny, na věku, na hmotnosti, na stavu a na odpovědi pacienta.

Následují příklady výroby sloučenin obecného vzorce I.

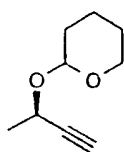
Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

[[2-[(E)-2-(3R,3aS,4S,8aS,9aR-Dodekahydro-3-methyl-1-oxo-nafto[2,3-c]furan-4-yl)-ethenyl]-6-chinolyloxy]octová kyselina

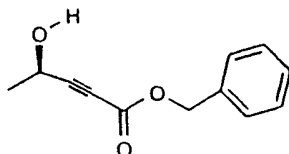


Stupeň 1



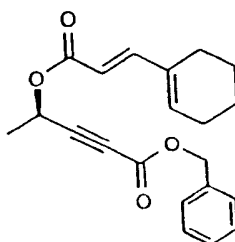
(R)-3-Butin-2-ol (15 ml, 0,204 molu) a 3,4-dihydro-2H-pyran (26,1, 1 ekv.) se smíchají při 0 °C. Přidá se hydrát p-toluensulfonové kyseliny (0,38 g, 5 % mol.) a směs se míchá další 2 hodiny. Přidá se ethylacetát (EtOAc) (319 ml) a NaHCO₃ (1,6 g). Po 1 h se směs zfiltruje a zahustí. Chromatografie (SiO₂, hexan s ethylacetátem v poměru 19:1) poskytla 31,49 g (100 % hmotn.) žádaného produktu jako směs diastereomerů. ¹H NMR spektrum hlavního diastereomeru (CDCl₃, δ): 1,54 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 1,55 až 2,0 (m, 6H), 2,42 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,60 (široký q, J = 7,5 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 5,0 Hz, 1H).

Stupeň 2:



Produkt ze stupně 1 (31,49 g, 0,204 molu) se rozpustí v THF (1 l) a za míchání se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přikape se butyllithium (97,8 ml 2,5M roztoku, 1,2 ekv.). Po 20 minutách míchání se přidá benzyl-chlorformiát (35,1 ml, 1,2 ekv.) a reakční směs se míchá 2 h při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tato směs se nechá ohřát na teplotu místnosti (RT), přidá se roztok NH_4Cl (nasycený) a směs se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší (MgSO_4), zahustí a potom se rozpustí v methanolu (2 l). Přidá se ionexová pryskyřice Dowex 50WX8-100 (60 g, předem promytá methanolem) a směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Směs se zfiltruje, zahustí a chromatografuje (SiO_2 , směs hexanu s ethylacetátem v poměru 9:1 až 4:1). Získá se tak 29,9 g (71 % hmotn.) žádaného produktu. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,55 (d, $J = 7,5\text{ Hz}$, 3H), 4,70 (q, $J = 7,5\text{ Hz}$, 1H), 5,27 (s, 2H), 7,44 (široký s, 5H).

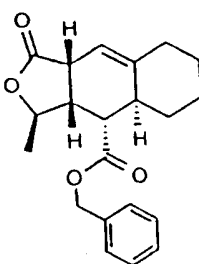
Stupeň 3:



trans-3-(1-Cyklohexenyl)akrylová kyselina (4,13 g, 0,0273 molu) a 4-pyrrolidinopyridin (0,4 g, 10 % mol.) v dichlormethanu (100 ml) se míchá při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (5,63 g, 1 ekv.) a směs se míchá 10 minut. Po kapkách se přidá roztok produktu ze stupně 2 (5,58 g, 0,0273 molu) v dichlormethanu (40 ml). Výsledná směs se míchá 2 hodiny, zfiltruje, zahustí a zchromatografuje (SiO_2 , směs

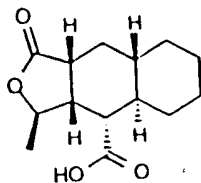
hexanu s ethylacetátem v poměru 97:3). Získá se tak 5,82 g (63 % hmotn.) žádaného produktu. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,61 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,67 (m, 1H), 5,80 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 6,26 (široký s, 1H), 7,37 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 7,42 (s, 5H).

Stupeň 4:



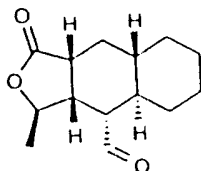
Produkt ze stupně 3 (5,82 g, 0,017 molu) a triethylamin (Et_3N) (0,112 ml) se rozpustí v THF (32 ml). Přidá se Lindlarův katalyzátor (0,58 g) a směs se míchá 16 h pod atmosférou vodíku (0,1 MPa). Směs se zfiltruje, zahustí, rozpustí se v xylenu a pod proudem dusíku se odstraní plyny. Odplyněná směs se zataví do tlakové zku-mavky a zahřívá se 6 h na 210 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se xylén za sní-ženého tlaku odstraní a výsledná směs se chromatografuje (SiO_2 , směs hexanu s ethylacetátem v poměru 19:1 až 9:1). Získá se tak 3,81 g (66 % hmotn.) žádaného produktu. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,94 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,31 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,39 (široký d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 5,22 (AB kvartet, $J = 12,5$ Hz, 2H), 5,34 (široký s, 1H), 7,42 (široký s, 5H).

Stupeň 5:



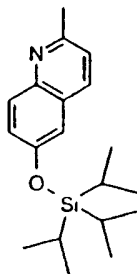
Produkt ze stupně 4 (3,81 g, 0,011 molu) se rozpustí v methanolu (100 ml). Přidá se oxid platičitý (0,38 g) a směs se třepe 16 h v atmosféře vodíku (0,42 MPa). Směs se zfiltruje, zahustí a překrystaluje (dichlormethan/hexany). Získá se tak 2,12 g (75 % hmotn.) žádaného produktu. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,90 až 1,0 (m, 1H), 1,05 až 1,20 (m, 2H), 1,21 až 1,55 (m, 7H), 1,75 až 1,92 (m, 4H), 1,92 až 2,00 (m, 1H), 2,52 až 2,64 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 4,76 (m, 1H).

Stupeň 6:



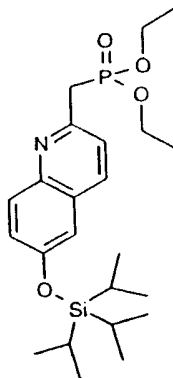
Produkt ze stupně 5 (2,3 g, 9,66 mmolu) se suspenduje v toluenu (20 ml), přidá se thionylchlorid (4 ml) a směs se zahřívá 16 hodin na 80 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se těkavé podíly odstraní za sníženého tlaku a výsledná guma se znovu rozpustí v čerstvém toluenu (23 ml). Přidá se tetrakis(trifenylofosfin)paládium (800 mg, 8 % hmotn.) a směs se ochladí na 0 °C. Přikape se tributylcínhydrid (Bu_3SnH) (3,24 ml, 1,2 ekv.) a směs se míchá 30 minut. Po této době TLC ukazuje přibližně 66% konverzi. Přidá se tributylcínhydrid (1,35 ml, 0,5 ekv.) a směs se míchá další hodinu. Tato směs se pak chromatografuje (SiO_2 , směs hexanu s ethylacetátem v poměru 4:1). Získá se tak 1,9 g (88 % hmotn.) žádaného produktu. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,88 až 1,05 (m, 1H), 1,10 až 1,20 (m, 2H), 1,22 až 1,50 (m, 5H), 1,55 až 1,70 (m, 2H), 1,75 až 1,90 (m, 4H), 1,98 (dd, $J = 12,5$ a $7,0$ Hz, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 9,80 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H).

Stupeň 7:



6-Hydroxychinaldin (1,97 g, 0,0123 molu) a imidazol (0,85 g, 0,0124 molu) se rozpustí v DMF (20 ml) a ochladí se na 0 °C za míchání. Přidá se trisopropylchlorid (2,7 ml, 1,05 ekv.) a směs se míchá 30 minut. Přidá se roztok chloridu amonného (nasycený) a směs se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší (síran hořečnatý), zahustí a chromatografují (SiO₂, směs hexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 až 1:1). Získá se tak 3,39 g (88 % hmotn.) žádaného produktu. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,12 (d, J = 8,5 Hz, 18H), 1,30 (heptet, J = 8,5 Hz, 3H), 2,05 (s, 3H), 7,13 (široký s, 1H), 7,22 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 11,0 Hz), 7,89 (m, 2H).

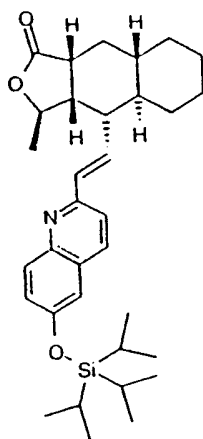
Stupeň 8:



Produkt ze stupně 6 (3,39 g, 0,0108 molu) a diisopropylamin (1,66 ml, 1 ekv.) se rozpustí v THF (54 ml) a ochladí se na -78 °C za míchání. Přikape se butyllithium (9 ml 2,5M roztoku v hexanech, 2,1 ekv.) a po 20 minutách se přidá diethylchlorfosfát (1,7 ml, 1,1 ekv.). Po dalších 20 minutách se směs nechá ohřát na teplotu místnosti. Přidá se roztok chloridu amonného (nasycený) a směs se extrahuje ethylacetátem.

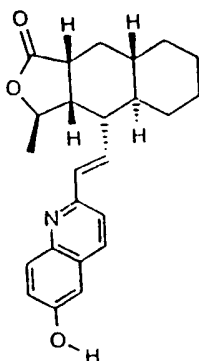
Organické extrakty se vysuší (MgSO_4), zahustí a chromatografují (SiO_2 , směs hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1 až 100% ethylacetát). Získají se tak 4 g (82 % hmotn.) žádané sloučeniny. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 18H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 6H), 1,3 (heptet, $J = 8,0$ Hz, 3H), 3,55 (d, $J = 22$ Hz, 2H), 4,08 (q, $J = 7,5$ Hz, 4H), 7,14 (s, 1H), 7,32 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Stupeň 9:



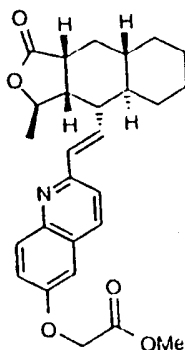
Roztok produktu ze stupně 8 (4 g, 8,86 mmolu) v THF (20 ml) se ochladí na na 0°C za míchání. Přikape se butyllithium (3,5 ml 2,5M roztoku v hexanech, 1 ekv.). Výsledný roztok se míchá dalších 10 minut a přidá se k roztoku produktu ze stupně 6 (1,9 g, 8,05) v THF (20 ml) při 0°C . Po 1 hodině se přidá nasycený roztok chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší (MgSO_4), zahustí a chromatografují (SiO_2 , směs hexanu s ethylacetátem v poměru 1:5 až 1:3). Získá se tak 2,8 g (65 % hmotn.) titulní sloučeniny. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 18H), 1,0 až 1,5 (m, 11H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,73 (široký d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,92 (dd, $J = 9,2$ a $7,0$ Hz, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,71 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,77 (m, 1H), 6,46 (dd, $J = 15,8$ a $9,6$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

Stupeň 10:



Roztok produktu ze stupně 9 (2,8 g, 5,25 mmolu) se míchá v THF (72 ml) při 0 °C. Přikape se roztok tetrabutylamoniumfluoridu (5,3 ml 1M roztoku v THF, 1 ekv.). Po 5 minutách ukazuje TLC úplnou konverzi. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší (MgSO_4), zahustí a chromatografují (SiO_2 , směs hexanu s ethylacetátem v poměru 1:2 až 1:1). Získá se tak 1,96 g (99 % hmotn.) titulní sloučeniny. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,0 až 1,4 (m, 8H), 1,45 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,7 až 1,9 (m, 3H), 1,97 (m, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,72 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 6,50 (dd, $J = 15,9$ a 9,5 Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,01 (m, 2H). Hmotnostní spektrum (m/z): 378 (M^+), 332, 264, 236, HR-MS: pro $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ (MH^+) vypočteno: 378,2069, nalezeno: 378,2060. Pro $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 68,16 % C, 6,91 % H, 3,31 % N, nalezeno: 68,21 % C, 7,64 % H, 3,36 % N.

Stupeň 11:



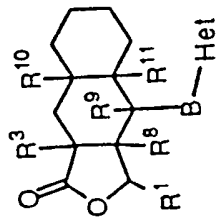
K roztoku produktu ze stupně 10 (75 mg, 0,2 mmolu) v DMF (1 ml) se přidá NaH (33 mg 60% (hmotn.) disperze v minerálním oleji, 0,825 mmolu). Po 10 minutách míchání se přidá methylester bromoctové kyseliny (166 ml, 8 ekv.). Po dalších 10 minutách TLC ukazuje na ukončení reakce. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného a směs se extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se vysuší (MgSO_4), zahustí a chromatografují (SiO_2 , směs hexanu s ethylacetátem v poměru 1:4 až 1:2). Získá se tak 60 g (68 % hmotn.) titulní sloučeniny. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,8 až 1,4 (m, 8H), 1,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,79 (široký d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 1,89 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 1,98 (dd, $J = 13,5$ a 6,0 Hz, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,75 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,82 (široký s, 3H), 6,55 (dd, $J = 15,7$ a 9,5 Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,03 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H). HR-MS: pro $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ (MH^+) vypočteno: 450,2280, nalezeno: 450,2282.

Stupeň 12

Produkt ze stupně 11 (60 mg, 0,136 mmolu) se rozpustí ve směsi methanolu s vodou (4:1, 6,5 ml). Přidá se LiOH (0,25 ml 1M roztoku ve vodě, 2 ekv.) a směs se míchá 2 hodiny. Přidá se voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Vodná vrstva se okyselí a extrahuje se ethylacetátem (3 x), tyto extrakty se vysuší (MgSO_4) a zahustí. Získá se tak 30 mg (50 % hmotn.) titulní sloučeniny. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,9 až 1,5 (m, 8H), 1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,80 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,83 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,95 (m, 3H), 6,89 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 15,8$ a 10,0 Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 9,5$ a 2,5 Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H). Hmotnostní spektrum (m/z): 420 (18), 392 (100), 302 (2), 117 (8). Pro $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ vypočteno: 61,47 % C, 6,75 % H, 2,76 % N, nalezeno: 61,02 % C, 6,45 % H, 2,91 % N.

Použitím postupu z příkladu 1 s využitím výchozím materiálů známých z oblasti techniky nebo vyrobených podle postupů podobných těm, které jsou popsány v níže

uvedených příkladech, se vyrobí sloučeniny uvedené v následující tabulce 1, při čemž proměnné veličiny jsou takové, jak jsou uvedeny v této tabulce.










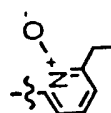
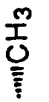






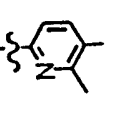







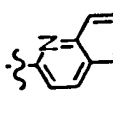







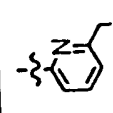







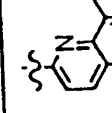
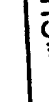






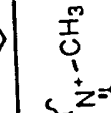







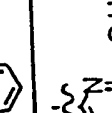
ř. č.	R ¹	R ³	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	B	Het	fyzikální data
1A	CH ₃	H	H	H	H	H	CH=CH		HRMS (MH ⁺) nalezeno: 340,2281
1B	CH ₃	H	H	H	H	H	CH=CH		MS (CI) m/z = 326 (MH ⁺ , 100%)
1C	CH ₃	H	H	H	H	H	CH=CH		MS (CI) m/z = 326 (MH ⁺ , 100%); [α] _D ²³ = -25,5° (c 0,18, CH ₃ OH)
1D	CH ₃	H	H	H	H	H	CH=CH		MS (CI) m/z = 326 (MH ⁺ , 100%); [α] _D ²³ = +15,8° (c 0,16, CH ₃ OH)
1E	CH ₃	H	H	H	H	H	CH=CH		MS (CI) m/z = 326 (MH ⁺ , 100%)

1F			H		H					MS (CI) m/z = 326 (MH+, 100%); mp = 147-148° C; [α] _D ²⁵ = -32,1° (c 0,52, CH ₃ OH) (+)-isomer
1G			H		H					MS (CI) m/z = 326 (MH+, 100%)
1H			H		H					HRMS (MH+) nalezeno: 326,2118
1I			H		H					HRMS (MH+) nalezeno: 326,2115
1J			H		H					HRMS (MH+) nalezeno: 326,2118
1K			H		H					HRMS (MH+) nalezeno: 326,2115
1L			H		H					MS (CI) m/z = 346 (MH+, 100%)

1M				H								MS m/z = 328(100), 326(7), 120(7), 107(10)
1N				H								MS m/z = 328(100), 326(10), 120(6), 107(12)
1O				H								MS m/z = 328(100), 326(7), 120(7), 107(12)
1P				H								MS m/z = 328(100), 326(6), 120(9), 107(13)
1Q				H								MS (Cl) m/z = 312 (MH+, 100%)
1R				H								MS (Cl) m/z = 368 (MH+, 100%)
1S				H								MS (Cl) m/z = 326 (MH+, 100%)
1T				H								MS (Cl) m/z = 395 (MH+, 100%)

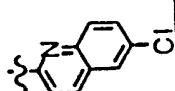
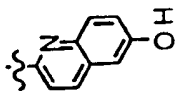
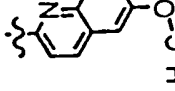
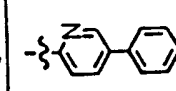
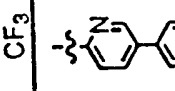
1U									MS (CI) m/z = 410 (MH+, 100%)
1V									MS (CI) m/z = 417 (MH+, 100%)
1W									MS (CI) m/z = 362 (MH+, 100%)
1X									MS (CI) m/z = 340 (MH+, 100%)
1Y									MS (CI) m/z = 396 (MH+, 100%)

1AB				H					HRMS (MH+) nalezeno: 392,2219
1AC				H					HRMS (MH+) nalezeno: 376,2270
1AD				H					HRMS (MH+) nalezeno: 392,2219
1AE				H					MS (CI) m/z = 354 (MH+, 100%)
1AF				H					MS (CI) m/z = 354 (MH+, 100%)
1AG				H					MS (CI) m/z = 340 (MH+, 100%); [α] _D ²³ = -25,2° (c 0,24, CH ₃ OH)

1AH				H						MS (FAB) m/z = 356 (MH+, 100%)
1AI				H						HRMS (MH+) nalezeno: 340,2285
1AJ				H						MS (FAB) m/z = 362 (MH+, 100%)
1AK				H						MS (FAB) m/z = 342 (MH+, 100%)
1AL				H						HRMS (MH+) nalezeno: 376,2274
1AM				H						MS (FAB) m/z = 376 (MH+, 100%)
1AN				H						MS (FAB) m/z = 356 (MH+, 100%)

1AO				H						MS (FAB) m/z = 372 (MH+, 100%)
1AP				H					MS (FAB) m/z = 369 (MH+, 100%)	
1AQ				H					MS (FAB) m/z = 352 (MH+, 100%)	
1AR				H					MS (FAB) m/z = 386 (MH+, 100%)	
1AS				HH					MS m/z = 464(100)	
1AT				H					MS (CI) m/z = 355 (MH+, 100%)	
1AU				H					MS (FAB) m/z = 341 (MH+, 100%)	

1AV	--- CH_3	--- H	--- H	--- H	H	--- H	--- H		HRMS (MH+) nalezeno: 422,2340
1AW	--- CH_3	--- H	--- H	--- H	H	--- H	--- H		HRMS (MH+) nalezeno: 492,2738
1AX	--- CH_3	--- H	--- H	--- H	H	--- H	--- H		HRMS (MH+) nalezeno: 450,2282
1AY	--- CH_3	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		MS (CI) m/z = 342 (MH+, 100%)
1AZ	--- CH_3	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		MS (FAB) m/z = 388 (MH+, 100%)

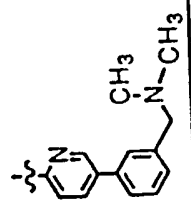
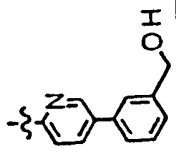
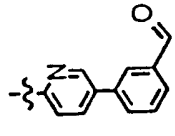
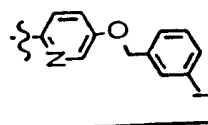
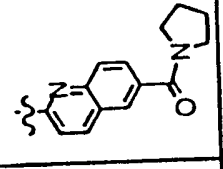
1BF	--- CH_3	--- H	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		MS (FAB) m/z = 396 (MH+, 100%)
1BG	--- CH_3	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		HRMS (MH+) nalezeno: 378,2060
1BH	--- CH_3	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		MS: 406 (M+H+)
1BI	--- CH_3	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		MS (ESI) m/z = 456 (MH+, 100%)
1BJ	--- CH_3	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		MS (ESI) m/z = 456 (MH+, 100%)







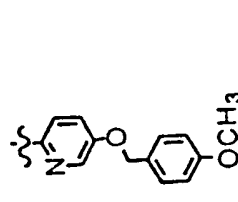






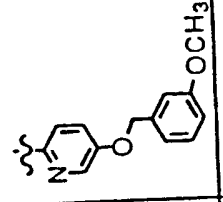






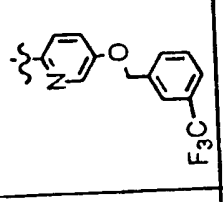






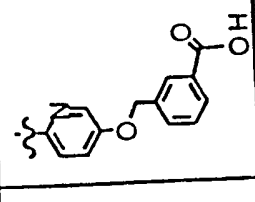
1BK								MS (ESI) m/z = 402 (MH+, 100%)
1BL								MS (CI) m/z = 394 (MH+, 43%), 188(100%)
1BM								$[\alpha]_D^{25} = -42,88^\circ$ (c 1,0, CH ₃ OH)
1BN								HRMS (MH+) malezeno:378,2060 $[\alpha]_D^{25} = +39,95^\circ$ (c 1,5, CH ₃ OH)
1BO								MS (FAB) m/z = 438 (MH+, 100%)

1BP		MS (CI) m/z = 431 (MH+, 100%)
1BQ		MS (FAB) m/z = 432 (MH+, 100%)
1BR		MS (FAB) m/z = 394 (MH+, 100%)
1BS		MS (FAB) m/z = 472 (MH+, 100%)
1BT		MS (FAB) m/z = 430 (MH+, 100%)

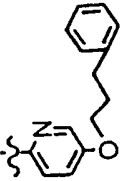
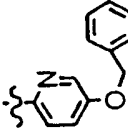
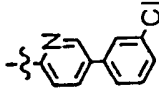
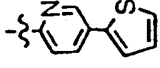
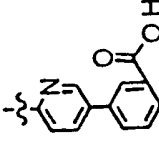
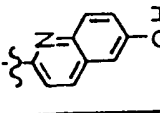
1BU	\blacktriangleleft CH ₃	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H	H	\blacktriangleright H	\cdots H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$		MS m/z = 378(100), 377(15), 154(2), 150(2)
1BV	\blacktriangleleft CH ₃	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H	H	\blacktriangleright H	\cdots H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$		MS m/z = 433(5), 420(18), 393(28), 392(100), 117(8) [α] _D ²³ = +15,7° (c 0,45, CH ₃ OH)
1BW	\cdots CH ₃	\cdots H	\cdots H	H	\cdots H	\blacktriangleright H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$		[α] _D ²³ = -14,65° (c 0,45, CH ₃ OH)
1BX	\cdots CH ₃	\cdots H	\cdots H	H	\cdots H	\blacktriangleright H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$		HRMS (MH+) nalezeno: 392,2225
1BY	\cdots CH ₃	\cdots H	\cdots H	H	\cdots H	\blacktriangleright H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$		HRMS (MH+) nalezeno: 468,2539
1BZ	\blacktriangleleft CH ₃	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H	H	\blacktriangleright H	\cdots H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$		HRMS (MH+) nalezeno: 468,2536

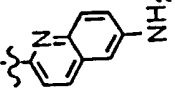
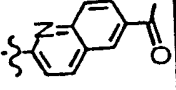
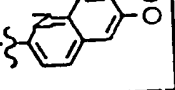
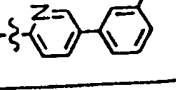
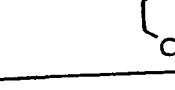
									HRMS (MH ⁺) nalezeno: 380,2232
1CA	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (ESI) m/z = 406 (MH ⁺ , 100%)
1CB	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (FAB) m/z = 440 (MH ⁺ , 100%)
1CD	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (FAB) m/z = 4625 (MH ⁺ , 100%)
1CE	CH ₃	H	H	H	H	H	H		MS (FAB) m/z = 476 (MH ⁺ , 100%)

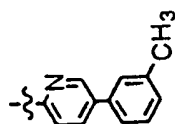
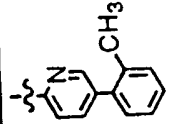
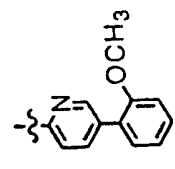
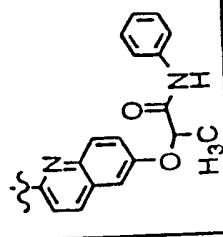
1CG	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	H		MS (FAB) m/z = 445 (MH+, 100%)
1CH	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	H		MS (FAB) m/z = 418 (MH+, 100%)
1CI	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	H		MS (FAB) m/z = 416 (MH+, 100%)
1CJ	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	H		MS (FAB) m/z = 544 (MH+, 100%)
1CK	CH_3	H	H	H	H	H	H	H	H		HRMS (MH+) nalezeno: 459,2635

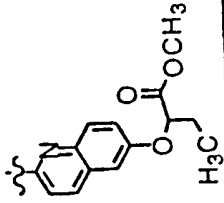
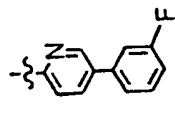
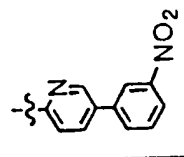
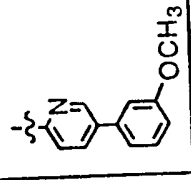
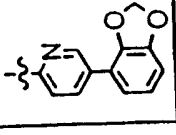
1CL								MS (FAB) m/z = 448 (MH+, 100%)
1CM								MS (FAB) m/z = 448 (MH+, 100%)
1CN								MS (FAB) m/z = 486 (MH+, 100%)
1CO								MS (FAB) m/z = 462 (MH+, 100%)

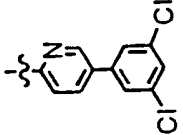
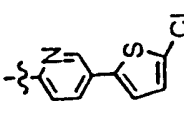
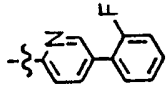
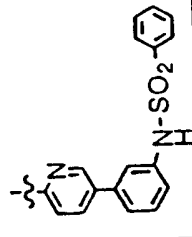
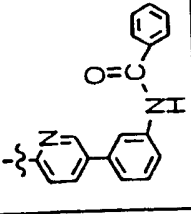
1CP	CH_3	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 448 (MH+, 100%)
1CQ	CH_3	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 486 (MH+, 100%)
1CR	CH_3	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 422 (MH+, 100%)
1CS	CH_3	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 432 (MH+, 100%)
1CT	CH_3	H	H	H	H	H	H		MS (Cl) m/z = 432 (MH+, 100%)

1CU	---CH_3	---H	---H	---H	---H	---H	---H		MS (FAB) m/z = 446 (MH+, 100%)
1CV	---CH_3	---H	---H	---H	---H	---H	---H		MS (CI) m/z = 418 (MH+, 100%); [α] _D ²⁴ = +26,2° (c 0,46, CH ₃ OH)
1CW	---CH_3	---H	---H	---H	---H	---H	---H		MS (CI) m/z = 422 (MH+, 100%); [α] _D ²⁴ = +19,8° (c 0,39, CH ₃ OH)
1CX	---CH_3	---H	---H	---H	---H	---H	---H		MS (CI) m/z = 394 (MH+, 100%); [α] _D ²⁴ = +23,8° (c 0,20, CH ₃ OH)
1CY	---CH_3	---H	---H	---H	---H	---H	---H		MS (FAB) m/z = 432 (MH+, 100%)
1CZ	---CH_3	---H	---H	---H	---H	---H	---H		MS: 396 (M+H+)

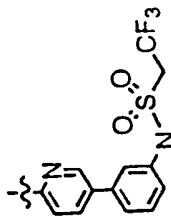
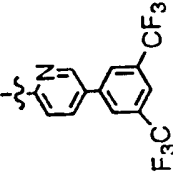
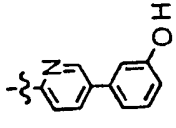
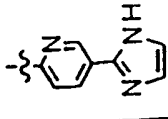
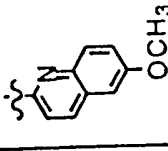
1DA	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		HRMS (MH+) nalezeno: 377,2224
1DB	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS m/z = 406(100), 241(25), 225(51), 194(56), 168(53)
1DC	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		HRMS (MH+) nalezeno: 406,2381
1DD	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (CI) m/z = 445 (MH+, 100%)
1DE	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		HRMS (MH+) nalezeno: 505,2698

1DJ	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS(ESI) m/z = 402 (MH ⁺ , 100%); [α] _D ²² = +23,2° (c 0,55, CH ₃ OH)
1DK	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS(ESI) m/z = 402 (MH ⁺ , 100%); [α] _D ²² = +18,1° (c 0,42, CH ₃ OH)
1DL	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS(FAB) m/z = 418 (MH ⁺ , 100%); [α] _D ²³ = +19,5° (c 0,86, CH ₃ OH)
1DM	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		HRMS (MH ⁺) nalezeno: 525,2746

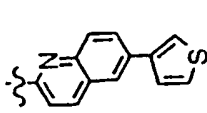
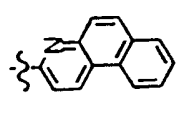
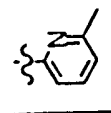
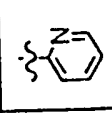
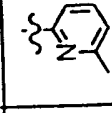
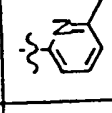
1DN	▼CH ₃	▼H	▼H	H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		HRMS (MH ⁺) nalezno: 478,2584
1DO	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (ESI) m/z = 418 (MH ⁺ , 100%) [α] _D ²³ = +23,9° (c 0,38, CH ₃ OH)
1DP	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (ESI) m/z = 433 (MH ⁺ , 100%) [α] _D ²² = +22,3° (c 0,44, CH ₃ OH)
1DQ	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (ESI) m/z = 418 (MH ⁺ , 100%)
1DR	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (CI) m/z = 432 (MH ⁺ , 100%)

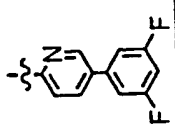
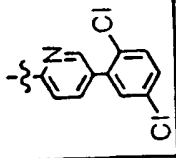
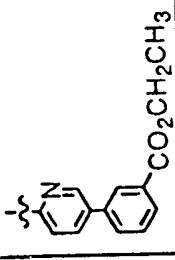
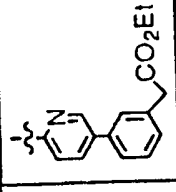
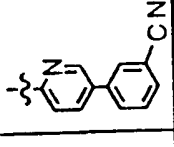
1DS	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (ESI) m/z = 456 (MH ⁺ , 100%) [α] _D ²² = +20,3° (c 0,30, CH ₃ OH)
1DT	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (ESI) m/z = 428 (MH ⁺ , 100%) [α] _D ²⁴ = +25,4° (c 0,26, CH ₃ OH)
1DU	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (CI) m/z = 406 (MH ⁺ , 100%) [α] _D ²⁴ = +17,2° (c 0,50, CH ₃ OH)
1DV	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (FAB) m/z = 543 (MH ⁺ , 100%)
1DW	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼CH ₃		MS (FAB) m/z = 507 (MH ⁺ , 100%)

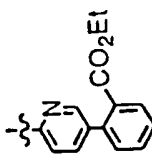
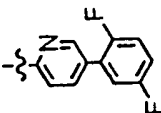
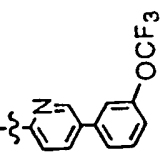
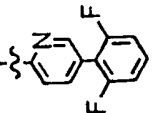
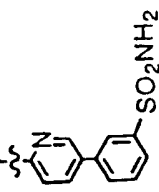
1EM	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	CH ₂ CH ₃	MS (FAB) m/z = 509 (MH ⁺ , 100%)
1EN	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	CH ₂ CH ₃	MS (FAB) m/z = 509 (MH ⁺ , 100%)
1EO	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	CH ₂ CH ₃	MS (ESI) m/z = 378 (MH ⁺ , 100%)
1EP	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	CH ₂ CH ₃	MS (ESI) m/z = 523 (MH ⁺ , 100%)
1EQ	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	CH ₂ CH ₃	MS (ESI) m/z = 495 (MH ⁺ , 100%)

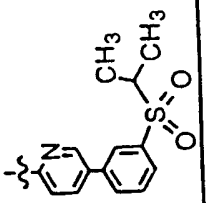
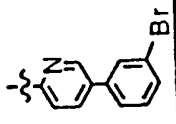
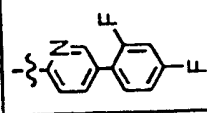
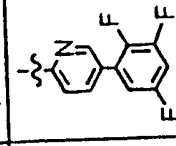
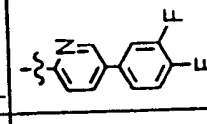
1ER	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 549 (MH+, 100%)
1ES	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (FAB) m/z = 524 (MH+, 100%)
1ET	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (CI) m/z = 404 (MH+, 100%) [α] _D ²⁰ = +32,6° (c 0,27, CH ₃ OH)
1EU	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 378 (MH+, 100%)
1EV	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		HRMS (MH+) nalezeno: 408,2174







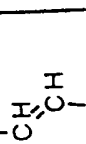
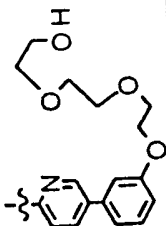






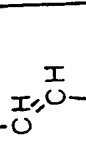
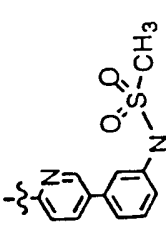






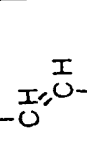
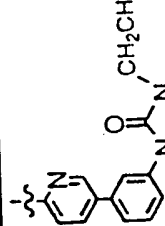






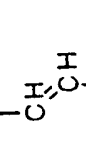
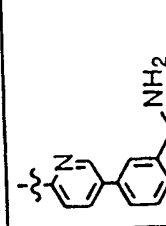






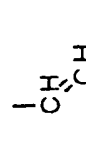
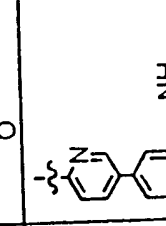
1EW	▼CH ₃	▼H	▼H	H	▼HH		HRMS (MH+) nalezeno: 419,2331
1EX	▼CH ₃	▼H	▼H	H	▼HH		HRMS (MH+) nalezeno: 433,2489
1EY	▼CH ₃	▼H	▼H	H	▼HH		HRMS (MH+) nalezeno: 481,2495
1EZ	▼CH ₃	▼H	▼H	H	▼HH		HRMS (MH+) nalezeno: 460,2335
1FA	▼CH ₃	▼H	▼H	H	▼HH		HRMS (MH+) nalezeno: 478,1611

1FB	\blacktriangleleft CH ₃	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H	H	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H		HRMS (MH+) nalezeno: 444,1998
1FC	\blacktriangleleft CH ₃	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H	H	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H		HRMS (MH+) nalezeno: 412,2277
1FD	$\cdots\cdots\cdots$ CH ₃	$\cdots\cdots\cdots$ H	$\cdots\cdots\cdots$ H	H	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H		MS: 323 (M+H)
1FE	$\cdots\cdots\cdots$ CH ₃	$\cdots\cdots\cdots$ H	$\cdots\cdots\cdots$ H	H	$\cdots\cdots\cdots$ H	$\cdots\cdots\cdots$ H		MS: 309 (M+1)
1FF	$\cdots\cdots\cdots$ CH ₃	$\cdots\cdots\cdots$ H	$\cdots\cdots\cdots$ H	H	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H		HRMS (MH+) nalezeno: 376,2266
1FG	$\cdots\cdots\cdots$ CH ₃	$\cdots\cdots\cdots$ H	$\cdots\cdots\cdots$ H	H	\blacktriangleright H	\blacktriangleright H		MS (FAB) m/z = 343 (MH+, 100%)

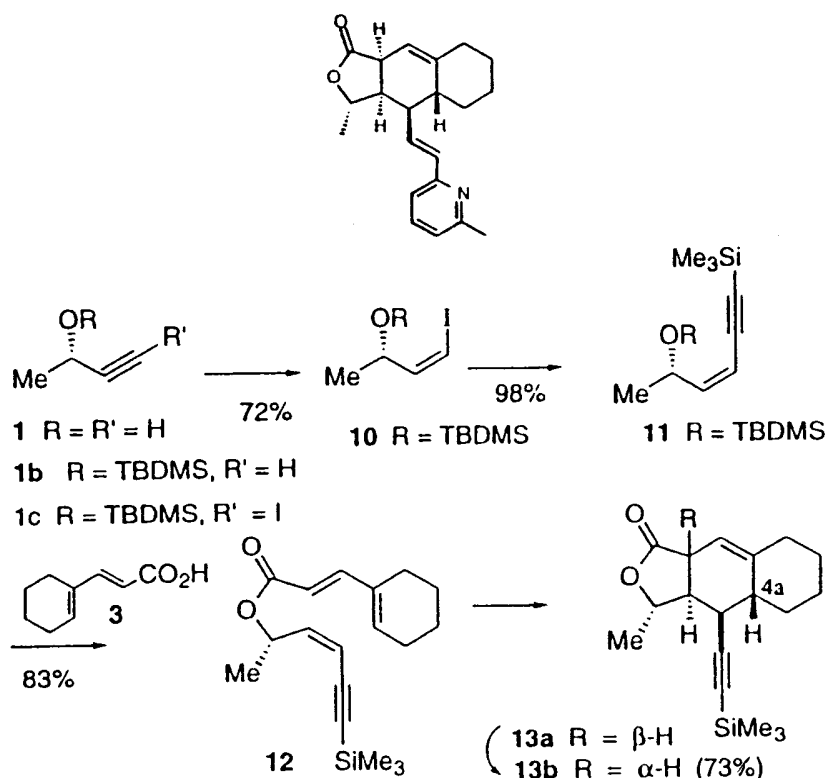
1FH	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (CI) m/z = 424 (MH ⁺ , 100%)
1FI	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 456 (MH ⁺ , 100%)
1FJ	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (CI) m/z = 460 (MH ⁺ , 100%)
1FK	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 474 (MH ⁺ , 100%)
1FL	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 413 (MH ⁺ , 100%)

1FM	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (FAB) m/z = 460 (MH ⁺ , 100%)
1FN	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 424 (MH ⁺ , 100%)
1FO	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 472 (MH ⁺ , 100%)
1FP	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 424 (MH ⁺ , 100%)
1FQ	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 467 (MH ⁺ , 100%)

1FR	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (ESI) m/z = 494 (MH ⁺ , 100%)
1FS	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (FAB) m/z = 466 (MH ⁺ , 100%)
1FT	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (FAB) m/z = 424 (MH ⁺ , 100%)
1FU	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (FAB) m/z = 442 (MH ⁺ , 100%)
1FV	▼CH ₃	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H	▼H		MS (CI) m/z = 424 (MH ⁺ , 100%)

1GB									MS (ESI) m/z = 536 (MH ⁺ , 100%)
1GC									MS (ESI) m/z = 481 (MH ⁺ , 100%)
1GD									MS (ESI) m/z = 474 (MH ⁺ , 100%)
1GE									MS (FAB) m/z = 431 (MH ⁺ , 100%)
1GF									MS (FAB) m/z = 430 (MH ⁺ , 100%)

Příklad 2



Stupeň 1

K roztoku sloučeniny vzorce 1b (4,532 g, 24,6 mmolu) v THF (15 ml), ochlazenému na 0 °C, se pod argonem přidá roztok butyllithia (1,6M v cyklohexanu, 17 ml, 27 mmolů). Po 40 minutách míchání při 0 °C se přidá roztok jodu (6,24 g, 24,6 mmolu) v THF (10 ml) a reakční směs se míchá dalších 15 minut. Reakce se zastaví přidáním vody (25 ml) a zředí se hexanem (50 ml). Vodná fáze se extrahuje hexanem (3 x 50 ml). Spojená organická fáze se promyje 5% (hmotn.) roztokem thiosíranu sodného (2 x 50 ml), vysuší se nad síranem hořečnatým a ve vakuu se odpaří. Získá se acetylenický jodid vzorce 1c jako oranžový olej (7,281 g, 95 % hmotn.), $[\alpha]_D^{23} - 48,8$ (c 1,23, CHCl_3), IČ spektrum (CH_2Cl_2): 2200 cm^{-1} . ^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0,11 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,40 (d, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 4,63 (q,

$J = 6,4 \text{ Hz}$, 1H, CH(OTBS)). ^{13}C NMR spektrum (100 MHz, CDCl_3 , δ): -4,65, -0,31, 18,21, 25,35, 25,76, 60,50, 96,98.

Stupeň 2

K roztoku cyklohexenu (6,8 ml, 67 mmolů) v bezvodém pentanu (50 ml) se za míchání při 0 °C pod argonem přidá boran-methylsulfidový komplex (2M v THF, 16,7 ml, 33,4 mmolů). Tento roztok se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se 1 hodinu. Získá se zakalená suspenze, ke které se přidá acetylenický jodid vzorce 1c (8,446 g, 27,2 mmolů). Výsledný čirý roztok se míchá 80 minut za teploty místnosti. Přidá se ledová kyselina octová (5 ml, 87,3 mmolů). Po 20 minutách míchání reakční směsi se přidá ethanolamin (5,2 ml, 86,2 mmolů) a v míchání se pokračuje dalších 15 minut. Směs se zředí ethylacetátem (300 ml), promyje se vodou (2 x 100 ml) a solným roztokem (100 ml). Organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Získá se tak surový produkt jako žlutý olej. Vyčištění chromatografií na silikagelu (hexan) poskytlo cis-vinyljodid vzorce 10 jako bezbarvý olej (7,167 g, 84 % hmotn.), $[\alpha]_D^{23} + 68,1$ (c 0,79, CHCl_3), IČ spektrum (KBr pastilka): 1610 cm^{-1} . ^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0,13 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,27 (d, $J = 6,4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 4,56 (dq, $J = 6,4$ a $6,2 \text{ Hz}$, 1H, OCH), 6,18 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{HC}=\underline{\text{C}}\text{HI}$), 6,28 (dd, $J = 7,6$ a $6,7 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CHI}$). ^{13}C NMR spektrum (100 MHz, CDCl_3 , δ): -5,15, -4,95, 17,80, 22,37, 25,29, 71,63, 78,25. 145,09.

Stupeň 3

K roztoku $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (58,1 mg, 0,15 mmolů) a CuI (58,8 mg, 0,31 mmolů) v piperidinu (3 ml) se přidá roztok cis-vinyljodidu obecného vzorce 10 (303 mg, 0,97 mmolů) v bezvodém THF (3 ml). Následuje přidání (trimethylsilyl)acetylenů (0,35 ml, 2,48 mmolů), které bylo doprovázeno změnou barvy z tmavě zelené na světle zelenou a potom na černou během pěti minut. Tento roztok se míchá 18 hodin za teploty místnosti pod argonem. Rozpouštědla se pak odstraní ve vakuu a směs se vyčistí bleskovou chromatografií na silikagelu (hexan, potom 5 % ethylacetátu v hexanu).

Získá se tak produkt obecného vzorce 11 jako žlutý olej (267 mg, 98 % hmotn.), $[\alpha]_D^{25} + 128,7$ (c 0,745, CHCl_3), IČ spektrum (CH_2Cl_2): 2151 a 1252 cm^{-1} . ^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0,12 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,25 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,29 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CH_3), 4,89 (dq, $J = 8,5$ a 6,3 Hz, 1H, OCH), 5,46 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 5,97 (dd, $J = 8,5$ a 11,0 Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$). ^{13}C NMR spektrum (100 MHz, CDCl_3 , δ): -4,88, -4,58, 1,08, 18,21, 23,61, 25,91, 67,03, 99,53, 101,13, 107,40, 148,86. Hmotnostní spektrum (Cl/CH_4): 283 (MH^+), 267, 225.

Stupeň 4

K roztoku tohoto chráněného eninu obecného vzorce 11 (1,744 g, 10,38 mmolu) v methanolu (30 ml) se přidá TFA (0,6 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Rozpouštědlo se ve vakuu odstraní a zbytek se zředí diethyletherem (40 ml) a vodou. Vodná fáze se extrahuje Et_2O (3 x 40 ml), spojená organická fáze se promyje solným roztokem (50 ml), vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se. Poslední stopa rozpouštědla se odstraní ve vysokém vakuu.

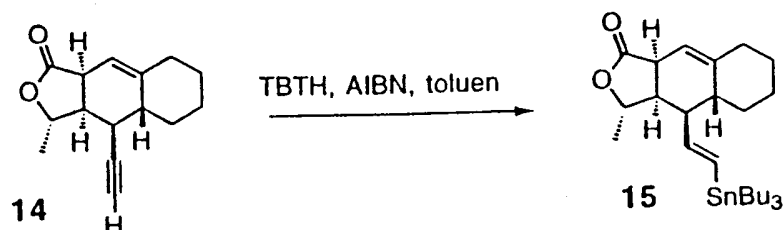
K roztoku shora uvedeného eninu s odstraněným chráněním v bezvodém CH_2Cl_2 (30 ml) se přidá hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (4,412 g, 23,01 mmolu), dimethylaminopyridin (DMAP) (2,836 g, 23,2 mmolu), TEMPO (1 mg) a dienová kyselina vzorce 3 (2,414 g, 15,9 mmolu). Reakční směs se míchá 18 hodin za teploty místnosti pod argonem. Rozpouštědla se odstraní a směs se zředí ethylacetátem (300 ml). Organická fáze se promyje vodou (150 ml), 0,5N HCl roztokem (2 x 100 ml) a solným roztokem (100 ml) a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením za sníženého tlaku se získá ester vzorce 12 jako hnědý olej (2,601 g, 83 % hmotn.). Analytický vzorek se připraví další chromatografií na silikagelu (5 % EtOAc v hexanu), $[\alpha]_D^{25} + 190,7$ (c 1,04, CHCl_3), IČ spektrum (CH_2Cl_2): 2151 a 1715 cm^{-1} . ^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0,20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH_3), 1,58 až 1,66 (m, 2H, CH_2), 1,66 až 1,73 (m, 2H, CH_2), 2,10 až 2,18 (m, 2H, CH_2), 2,23 až 2,30 (m, 2H, CH_2), 5,57 (dd, $J = 11,0$ a 1,1 Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5,86 (dq, $J = 6,44$ a 7,56 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$),

5,97 (dd, $J = 7,8$ a $11,0$ Hz, 1H, CH=C), 6,22 (široký t, $J = 4,0$ Hz, CH=C), 7,31 (s, 1H, CH=C). ^{13}C NMR spektrum (100 MHz, CDCl_3 , δ): -0,203, 19,81, 21,98, 22,01, 24,07, 26,40, 69,02, 100,20, 101,51, 110,35, 114,55, 134,85, 138,77, 143,55, 148,21, 166,65. HR MS (FAB): pro $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+) m/e 302,1702, nalezeno: m/e 302,1695.

Stupeň 5

K roztoku meziproduktu vzorce 12 (2,125 g, 7,03 mmolu) v bezvodém odplyněném toluenu (25 ml) se přidá TEMPO (1 mg). Roztok se zahřívá v zatavené trubici 2,5 hodiny na 185°C . Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se DBU (1 ml) a směs se míchá 30 minut. Tato směs se zředí ethylacetátem (300 ml) a promyje se vodou (100 ml), 0,5N HCl roztokem (2 x 100 ml) a solným roztokem (100 ml). Organická fáze se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří se. Získá se surový produkt jako žlutý olej (2,290 g). Vyčištění chromatografií na silikagelu (8 % ethylacetátu v hexanu) poskytlo tricyklický derivát obecného vzorce 13b jako světležlutý olej (1,541 g, 73 % hmotn.), $[\alpha]_{\text{D}}^{21} + 115,6$ (c 1,01, CHCl_3), IČ spektrum (CH_2Cl_2): 2170 a 1768 cm^{-1} . ^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0,21 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0,98 (dddd, $J = 12,0, 10,5, 10,5$ a $3,5$ Hz, 1H, $\text{C}_5\text{H}_{\text{ax}}$), 0,92 až 1,04 (m, 1H, CH), 1,23 až 1,36 (m, 1H), 1,40 až 1,54 (m, 1H), 1,66 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, CH_3), 1,78 až 1,94 (m, 2H), 1,96 až 2,15 (m, 2H), 2,31 až 2,44 (m, 2H), 2,54 až 2,68 (m, 2H), 3,23 až 3,29 (m, 1H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}$), 4,52 až 4,62 (m, 1H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)$), 5,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$). ^{13}C NMR spektrum (100 MHz, CDCl_3 , δ): -0,10, 21,29, 25,80, 26,79, 32,94, 33,18, 34,87, 38,16, 43,49, 44,73, 77,67, 88,22, 107,05, 113,12, 142,13, 175,75. HR-MS (FAB): pro $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ (MH^+) m/e 303,1780, nalezeno: m/e 303,1775.

Stupeň 6

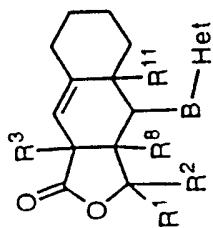


Alkin vzorce 14 (1 g), získaný desilylací sloučeniny obecného vzorce 13b použitím K_2CO_3 v methanolu se rozpustí v toluenu (20 ml) v přítomnosti tributylcínhydridu (1,75 ml) a AIBN (100 mg). Směs se zahřívá 2 h na 120 °C. Roztok se nalije na kolonu silikagelu a žádaný produkt se eluuje směsí ethylacetátu s hexanem (5:95). 1H NMR spektrum (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 0,8 až 0,9 (m, 9H), 1,2 až 1,6 (m), 3,2 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 5,75 (dd, $J = 8,3$ a 18 Hz, 1H), 6,05 (d, $J = 18$ Hz, 1H).

Stupeň 7


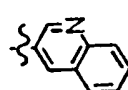

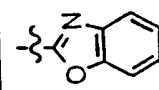
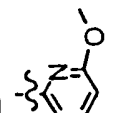
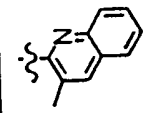
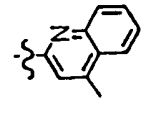
Roztok sloučeniny vzorce 15 (224 mg), 6-brompikolinu (356 mg) a $Pd(PPh_3)_4$ (50 mg) v toluenu (4 ml) se zahřívá přes noc v tlakové zkumavce na 120 °C. Výsledný roztok se nalije na kolonu silikagelu a titulní sloučenina se eluuje směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 5:95 až 10:90. 1H NMR spektrum (400 MHz, $CDCl_3$, δ): 1,35 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,2 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,3 (s, 1H), 6,5 (m, 2H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,5 (t, 1H).

Použitím podobného postupu se vyrobí sloučeniny následujících struktur, při čemž proměnné veličiny znamenají tak, jako je uvedeno v následující tabulce 2.



pr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁸	R ¹¹	B	Het	fyzikální data
2ACH ₃	HHH	▶H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array}$		MS: 378 (M+H ⁺)
2B	▶CH ₃	H	▶H	▶HH	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$		MS: 342 (M+H ⁺)
2C	▶CH ₃	H	▶H	▶HH	$\begin{array}{c} \text{C} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$		MS: 344 (M+H ⁺)
2DCH ₃	HHH	▶H	-		MS: 334 (M+H ⁺)
2ECH ₃	HHH	▶H	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array}$		MS: 324 (M+H ⁺)

2F	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH		MS: 310 (M+H ⁺)
2G	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH		MS: 310 (M+H ⁺)
2H	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH		MS: 311 (M+H ⁺)
2I	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH		MS: 316 (M+H ⁺)
2J	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H			MS: 326 (M+H ⁺)
2K	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH		MS: 311 (M+H ⁺)
2L	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH		MS: 360 (M+H ⁺)
2M	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	-		MS: 334 (M+H ⁺)

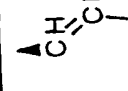
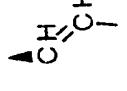
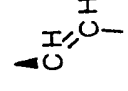
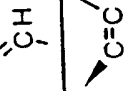
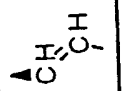
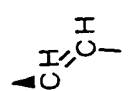
2N	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H	..		MS: 284 (M+H ⁺)
2O	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{C} \\ \text{H} \end{array}$		MS: 360 (M+H ⁺)
2P	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{C} \\ \text{H} \end{array}$		MS: 360 (M+H ⁺)
2Q	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{C} \\ \text{H} \end{array}$		MS: 350 (M+H ⁺)
2R	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{C} \\ \text{H} \end{array}$		MS: 340 (M+H ⁺)
2S	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{C} \\ \text{H} \end{array}$		MS: 374 (M+H ⁺)
2T	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{C} \\ \text{H} \end{array}$		MS: 374 (M+H ⁺)

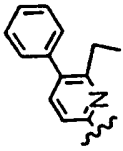
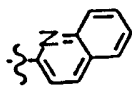


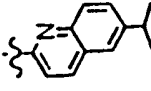
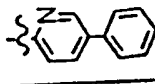
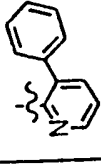
2U	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH_3		MS: 324 (M+H ⁺)
2V	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH_3		MS: 360 (M+H ⁺)
2W	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH_3		MS: 364 (M+H ⁺)
2X	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH_3		MS: 336 (M+H ⁺)
2Y	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH_3		MS: 352 (M+H ⁺)
2Z	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH_3		MS: 364 (M+H ⁺)
2AA	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	CH_2CH_3		MS: 404 (M+H ⁺)

2AB		H								MS: 338 (M+H ⁺)	
2AC		H								MS: 378 (M+H ⁺)	
2AD		H								MS: 335 (M+H ⁺)	
2AE		H								MS: 402 (M+H ⁺)	
2AF		H								MS: 350 (M+H ⁺)	
2AG		H								MS: 378 (M+H ⁺)	
2AH		H								MS: 354 (M+H ⁺)	

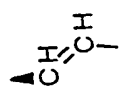
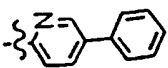
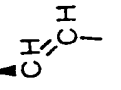
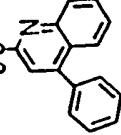
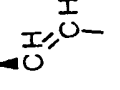
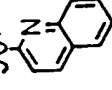
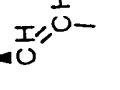
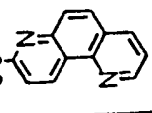
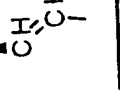
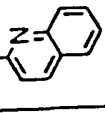
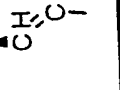
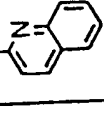
2AP	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		MS: 362 (M+H ⁺)
2AQ	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		MS: 422 (M+H ⁺)
2AR	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		HRMS naleze- no: 422,1944
2AS	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		MS: 418 (M+H ⁺)
2AT	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		HRMS naleze- no: 368,2224
2AU	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 404,1858
2AV	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 356,1685
2AW	--- CH_3	H	--- H	--- H	--- H	--- H	--- H		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 356,1685

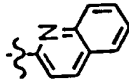
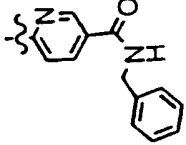
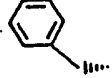
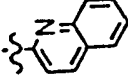
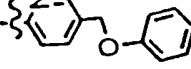
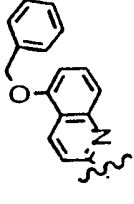
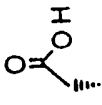
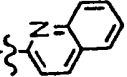
2AX	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 386,2115
2AY	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 352,2274
2AZ	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 338,2113
2BA	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 338,2110
2BB	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 400,2273
2BC	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 420,2181
2BD	---CH_3	H	---H	---H	---H	---H		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 414,2432

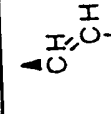
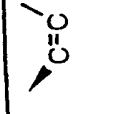
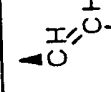
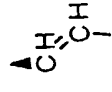
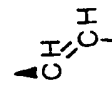
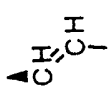


2BE	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	$\text{C}=\text{C}$		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 414,2432
2BF	H	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	$\text{CH}=\text{CH}$		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 346,1811
2BG	H	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	$\text{CH}_2=\text{CH}$		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 310,1808
2BH	CH_3CH_2	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	$\text{CH}=\text{CH}$		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 338,2127
2BI	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	$\text{CH}=\text{CH}$		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 416,2593
2BJ	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	$\text{CH}=\text{CH}$		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 386,2115
2BK	$\cdots\text{CH}_3$	H	$\cdots\text{H}$	$\cdots\text{H}$	H	$\text{CH}=\text{CH}$		HRMS (M+H ⁺) nalezno: 386,2115

2BLCH ₃	HHH		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 380,2594
2BMCH ₃	HCH ₃H		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 434,2331
2BNCH ₃	HHH		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 404,1867
2BOCH ₃	HHH		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 404,1871
2BPCH ₃	HHH		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 410,2126
2BQCH ₃	HHH		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 410,2122


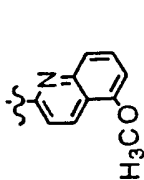

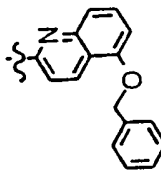

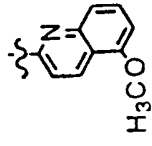
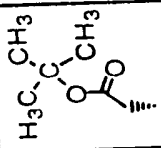

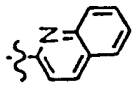

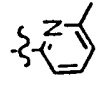
2BRCH ₃	HCH ₃HH			HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 400,2269
2BSCH ₃	HHHH			HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 436,2271
2BTCH ₃	HCH ₃HH			MS: 388 (M+H ⁺)
2BUCH ₃	HCH ₃HH			HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 411,2072
2BVCH ₃	HCH ₂ OHHH			HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 390,2064
2BWCH ₃	HCH ₂ CH ₂HH			HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 400,2293

2BXCH ₃	HCH ₃H	H		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 374,2107
2BYCH ₃	HHH	H		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 443,2336
2BZCH ₃	H	H	H		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 450,2445
2CACH ₃	HHH	H		MS: 416 (M+H ⁺)
2CBCH ₃	HHH	H		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 466,2373
2CCCH ₃	H	H	H		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 418,2022

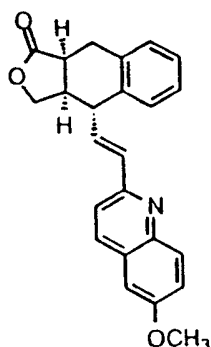


2CDCH ₃	HHH			HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 430,2375
2CECH ₃	HHH			MS: 430 (M+H ⁺)
2CFCH ₃	HHH			MS: 429 (M+H ⁺)
2CGCH ₃	H	H			MS: 432 (M+H ⁺)
2CHCH ₃	HHH			MS: 435 (M+H ⁺)
2CICH ₃	H	H			MS: 416 (M+H ⁺)

2CJCH ₃	HHHH		MS: 429 (M+H ⁺)
2CKCH ₃	HHHH		MS: 465 (M+H ⁺)
2CLCH ₃	HHHH		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 410,2130
2CMCH ₃	H	H ₃ C-OH HH		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 404,2226
2CNCH ₃	HHHH		HRMS (M+H ⁺) nalezeno: 390,2071

2COCH ₃	HCH ₃H			HRMS (M+H ⁺) nalezno: 404,2231
2CPCH ₃	HHH			HRMS (M+H ⁺) nalezno: 466,2377
2CQCH ₃	HHH			HRMS (M+H ⁺) nalezno: 392,2223
2CRCH ₃	H	H			MS: 474 (M+H ⁺)
2CSCH ₃	HHH			MS (FAB): 343 (MH ⁺ , 100%)

Příklad 3



Čísla sloučenin použitá v následujících stupních odpovídají číslům, která jsou uvedena ve shora uvedeném reakčním schématu 3.

Stupeň 1

Roztok THP-etheru vzorce 18 (2,8 g, 20 mmolů) v suchém THF (100 ml) se ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. K tomuto roztoku se přikape butyllithium (25 mmolů, 10 ml, 2,5N v hexanech). Po 15 minutách za této teploty se přikape benzylester kyseliny chlor-mravenčí (3,75 ml, 25 mmolů, čistota 95 % hmotn.). Výsledný roztok se míchá 2 hodiny při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, reakce se zastaví přidáním NH_4Cl (nasycený roztok). Po dosažení teploty místnosti se reakční směs zředí diethyletherem (30 ml) a promyje se solným roztokem. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní na rotačním odpařováku. Získá se tak 7,0 g surového esteru vzorce 19. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,3 až 2,0 (m, 6H), 3,6 až 3,9 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,40 (m, 5H).

Stupeň 2

Surový THP-ether vzorce 19 (7,0 g) se rozpustí v methanolu (15 ml). Za teploty místnosti se přidá katalytické množství PTSA (250 mg). Po 15 minutách se roztok zředí Et_2O a solným roztokem, organická fáze se promyje NaHCO_3 (nasycený roztok)

a solným roztokem a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědla se odstraní na rotačním odpařováku. Získá se tak 4,6 g surového alkoholu vzorce 20. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 4,45 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,40 (m, 5H).

Stupeň 3

Surový alkohol vzorce 20 (4,6 g) se rozpustí v dichlormethanu (50 ml) obsahujícím DMAP (katalytická množství) a Et_3N (3 ml) při 0°C . Přidá se cinnamoylchlorid (3,3 g, 20 mmolů) a směs se míchá 30 minut při 0°C . Výsledná suspenze se zředí Et_2O a vodou a organická fáze se postupně promyje NaOH (10% (hmotn.), 50 ml), HCl (2N, 50 ml) a solným roztokem, vysuší se (MgSO_4) a rozpouštědla se odstraní na rotačním odpařováku. Získá se tak surový ester obecného vzorce 21 (7,2 g). ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 5,0 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,50 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7,40 až 7,70 (m, 10H), 7,80 (d, $J = 16$ Hz, 1H).

Stupeň 4

Roztok esteru kyseliny skořicové vzorce 21 (7,2 g) v *o*-xylenu (50 ml) se odplyní argonem a zahřívá se v tlakové zkumavce 18 hodin na 190°C . Tato směs se ochladí a rozpouštědlo se odstraní na rotačním odpařováku. Po chromatografickém vyčištění se získá lakton obecného vzorce 22 (3,0 g, výtěžek 44 % hmotn. z etheru vzorce 18). ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 3,62 (m, 1H), 3,78 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,08 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,68 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,2 až 7,5 (m, 10 H).

Stupeň 5

Lakton obecného vzorce 22 (0,9 g) se rozpustí v methanolu (40 ml) a hydrogenuje se za tlaku 0,42 MPa v přítomnosti PtO_2 (150 mg) 14 hodin. Katalyzátor se odfiltruje vrstvičkou celitu a rozpouštědlo se odstraní na rotačním odpařováku. Kyselina obecného vzorce 23 (270 mg, 41 % hmotn.) vykristaluje z EtOAc a hexanů. ^1H

NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,93 (dd, $J = 3,2$ a $15,3$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 7,8$ a $15,3$ Hz, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,61 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 3,7 (dd, $J = 5,5$ a $9,5$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,1 až 7,2 (m, 4H).

Stupeň 6

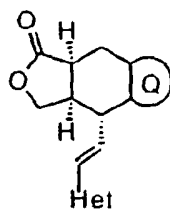
Karboxylová kyselina obecného vzorce 23 (0,18 g) se suspenduje v dichlormethanu (5 ml) obsahujícím COCl_2 (0,15 ml) v atmosféře dusíku za teploty místnosti. Přidá se kapka DMF a výsledná směs se míchá 1 h za teploty místnosti. Rozpouštědla se odstraní na rotačním odpařováku. Získaná surová pevná látka se promyje dvakrát toluenem, rozpouštědlo se odstraní na rotačním odpařováku, získaná bílá pevná látka se zpracuje s roztokem toluenu (5 ml) a tributylcínhydridem (0,3 ml) obsahujícím katalytická množství $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ při 0°C . Po 2 h se směs zředí Et_2O a organická fáze se promyje solným roztokem. Chromatografické vyčištění poskytlo aldehyd obecného vzorce 24 (95 mg, výtěžek 56 % hmotn.) jako pevnou látku. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,75 (ddd, $J = 1,0$, $7,1$ a $15,5$ Hz, 1H), 3,52 (dd, $J = 2,3$ a $15,5$ Hz, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,83 (dd, $J = 4,7$ a $9,2$ Hz, 1H), 4,55 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,2 až 7,4 (m, 4H), 9,56 (s, 1H).

Stupeň 7

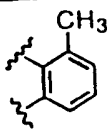
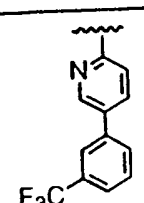
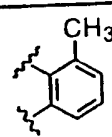
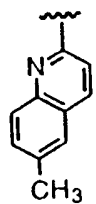
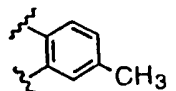
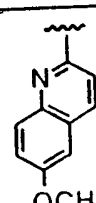
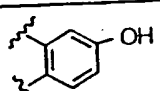
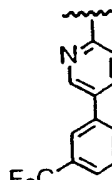
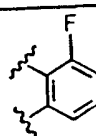
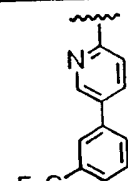
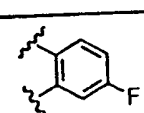
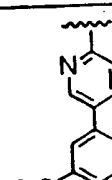

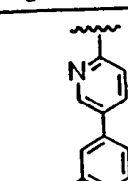
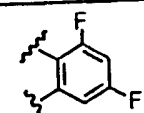
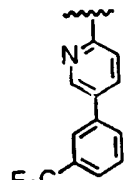
Roztok fosfonátu obecného vzorce 25 (125 mg, 0,45 mmolu) v suchém THF (10 ml) se při 0°C nechá zreagovat s butyllithiem (0,2 ml, 0,05 mmolu, 2,5N v hexanech). Po 15 minutách se přidá roztok aldehydu obecného vzorce 24 (95 mg) v suchém THF. Výsledný roztok se míchá za této teploty 30 minut, zředí se Et_2O a solným roztokem, organická fáze se promyje solným roztokem a vysuší se (MgSO_4). Rozpouštědla se na rotačním odpařováku odstraní. Chromatografické vyčištění poskytne titulní sloučeninu (50 mg, 32 % hmotn.). ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 8,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 9,4$, 1H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 2,9$ a $9,2$ Hz, 1H), 7,28 až 7,36 (m, 4H), 7,11 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,6$ a $15,9$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 8,3$ a $9,4$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 4,4$ a $9,4$

Hz, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,6 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H). ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3): 179,4, 157,6, 152,5, 143,9, 137,3, 135,2, 135,1, 133,9, 133,6, 130,5, 128,3, 127,5, 127,3, 126,9, 122,3, 119,3, 105,0, 71,5, 55,4, 45,6, 39,0, 38,4, 28,7.

Použitím podobného postupu se vyrobí sloučeniny následujících struktur, při čemž proměnné veličiny znamenají tak, jak je uvedeno v tabulce.



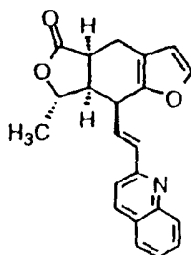
př.	Q	Het	fyzikální data
3A			MS m/z 430(18), 403(28), 402(100), 401(14)
3B			HRMS (MH^+) nalezeno:386,1756
3C			HRMS (MH^+) nalezeno:466,1625
3D			HRMS (MH^+) nalezeno:402,1709

3E			HRMS (MH ⁺) nalezeno:450,1684
3F			HRMS (MH ⁺) nalezeno:370,1799
3G			HRMS (MH ⁺) nalezeno:386,1750
3H			tt. 173-176°C
3I			HRMS (MH ⁺) nalezeno:454,1427
3J			HRMS (MH ⁺) nalezeno:454,1423
3K			HRMS (MH ⁺) nalezeno:436,1533
3L			HRMS (MH ⁺) nalezeno:472,1332

27.07.00

99

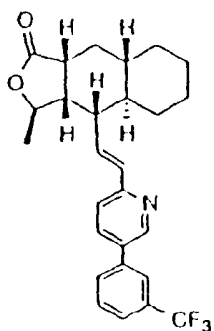
Použitím podobného postupu se vyrobí následující sloučenina označená 3M:



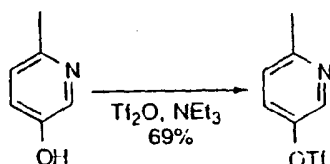
HRMS (MH^+) nalezeno: 346,1445.

Příklad 4

(+)-(3R,3aS,4S,4aR,8aS,9aR)-Dekahydro-4-[(E)-2-[5-[3-(trifluormethyl)fenyl]-2-pyridinyl]ethenyl]-3-methylnafto[2,3-c]furan-1(3H)-on

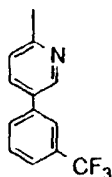


Stupeň 1



Anhydrid trifluormethansulfonové kyseliny (46 ml, 0,275 molu) se přikape k míchanému roztoku 3-hydroxy-6-methylpyridinu (10 g, 0,092 molu) v pyridinu (200 ml) při 0 °C a míchá se 16 hodin při 0 °C až teplotě místnosti. Tato směs se vlije do směsi ledu s vodou (300 ml) a extrahuje se Et₂O. Et₂O vrstva se promyje vodou (2 x 150 ml) a solným roztokem, vysuší se (MgSO₄) a ve vakuu se zahustí. Získá se žádaný produkt (18,7 g, 83 % hmotn.) jako hnědý olej. ¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 2,67 (s 3H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6 a 2,8 Hz, 1H), 8,53 (d, 1H, J = 2,8 Hz). Hmotnostní spektrum (ESI) m/z 242 (MH⁺, 100 %). Pro C₇H₆F₃NO₃S vypočteno: 34,86 % C, 2,51 % H, 5,81 % N, nalezeno: 35,24 % C, 2,48 % H, 5,54 % N.

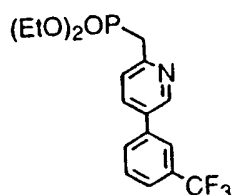
Stupeň 2



K roztoku produktu ze stupně 1 (8,5 g, 34,5 mmolu) a kyseliny trifluormethylfenyloborité (10 g, 55 mmolů) v toluenu (100 ml) se přidá ethanol (25 ml), K₂CO₃ (14,3 g, 104 mmoly) ve vodě (50 ml) a Pd(PPh₃)₄ (400 mg, 0,345 mmolu). Směs se zahřívá v uzavřené tlakové zkumavce pod argonem 16 hodin při 120 °C. Tato směs se zředí ethylacetátem, promyje se 5% (hmotn.) hydroxidem sodným a solným roztokem, vysuší se (MgSO₄) a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (10:90, potom 20:80) poskytla žádaný produkt (6,7 g, 82 % hmotn.) jako žlutou pevnou látku. ¹H NMR spektrum (400 MHz,

CDCl₃, δ): 2,68 (s, 3H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,62 až 7,90 (m, 5H), 8,79 (d, 1H, J = 2 Hz). Pro C₁₃H₁₀F₃N.O,10 H₂O vypočteno: 65,32 % C, 4,30 % H, 5,86 % N, nalezeno: 65,27 % C, 4,44 % H, 5,78 % N.

Stupeň 3

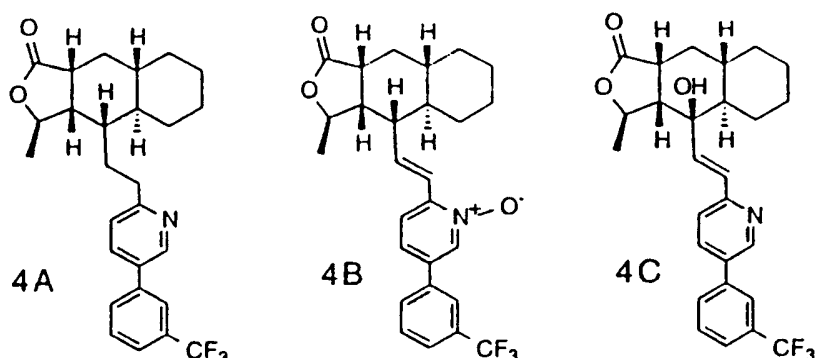


Použitím podobného postupu jako je popsáno v příkladu 1, stupeň 8, se nechá zreagovat produkt ze stupně 2. Získá se tak žádaný produkt (8,84 g, 85 % hmotn.) jako nahnědlý olej. ¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,36 (t, 6H, J = 7 Hz), 3,56 (d, 2H, J = 22 Hz), 4,19 (dq, 4H, J = 7,7 Hz), 7,58 až 7,96 (m, 6H), 8,84 (d, 1H, J = 2 Hz). Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 374 (MH⁺, 100 %). Pro C₁₇H₁₉F₃NO₃P.O,25 H₂O vypočteno: 54,04 % C, 5,20 % H, 3,71 % N, nalezeno: 54,22 % C, 5,54 % H, 3,93 % N.

Stupeň 4

Produkt ze stupně 3 se nechá zreagovat podobným způsobem jako je popsáno v příkladu 1, stupeň 9. Získá se tak tituliná sloučenina. ¹H NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃, δ): 0,83 až 2,03 (m, 12H), 1,49 (d, 3H, J = 6 Hz), 2,38 až 2,51 (m, 2H), 2,72 až 2,81 (m, 1H), 4,79 až 4,88 (m, 1H), 6,57 až 6,73 (m, 2H), 7,30 až 7,95 (m, 6H), 8,85 (d, 1H, J = 2 Hz). Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 456 (MH⁺, 100 %). Hydrochloridová sůl: téměř bílá pevná látka, [α]_D²²: + 17,0 ° (c 0,33, methanol). Pro C₂₇H₂₈F₃NO₂.HCl.O,50 H₂O vypočteno: 64,73 % C, 6,04 % H, 2,80 % N, nalezeno: 64,57 % C, 6,32 % H, 2,94 % N.

Produkt ze stupně 4 se nechá zreagovat podobným způsobem jako je níže popsáno. Získají se tak sloučeniny z příkladů 4A, 4B a 4C:

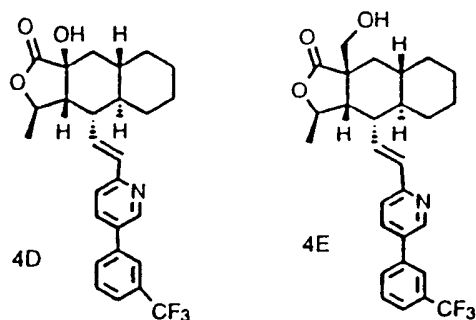


Sloučenina vzorce 4A: Produkt z příkladu 4 (21 mg, 0,050 mmolu) se míchá pod vodíkem (0,1 MPa) nad Pd/C (30 mg) v methanolu (10 ml) za teploty místnosti 8 hodin. Směs se zfiltruje a filtrát se ve vakuu zahustí. Získá se tak sloučenina vzorce 4A (52 mg, 88 % hmotn.) jako polopevná látka, $[\alpha]_D^{22} = -35,1^\circ$ (c 0,69, methanol). Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 458 (MH^+ , 100 %).

Sloučenina vzorce 4B: K roztoku produktu z příkladu 4 (20 mg, 0,044 mmolu) v dichlormethanu (1 ml) se přidá m-chlorperbenzoová kyselina (11 mg, 0,066 mmolu) za teploty místnosti. Tato směs se míchá 16 hodin za teploty místnosti. Směs se zředí dichlormethanem, promyje se $NaHCO_3$ (nasycený), vysuší ($MgSO_4$) a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí dichlormethanu s methanolem v poměru 95:5, poskytlo sloučeninu vzorce 4B (19 mg, 91 % hmotn.) jako téměř bílou pevnou látku, $[\alpha]_D^{24} = +23,3^\circ$ (c 0,43, methanol). Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 472 (MH^+ , 100 %).

Sloučenina vzorce 4C: Produkt z příkladu 4 (21 mg, 0,050 mmolu) se zahřívá s SeO_2 (0,2 mg, 0,23 mmolu) v 1,4-dioxanu (2 ml) 40 min pod zpětným chladičem. Směs se ve vakuu zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (40:60), poskytlo sloučeninu vzorce 4C (17 mg, 80 %) jako bílou pevnou látku, $[\alpha]_D^{20} = +42,8^\circ$ (c 0,65, methanol). Hmotnostní spektrum (FAB) m/z 472 (MH^+ , 100 %).

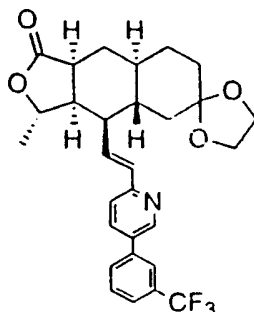
Produkt z příkladu 4 se nechá zreagovat tak, jak je popsáno níže. Získají se tak sloučeniny z příkladu 4D a 4E:



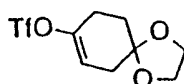
Sloučenina vzorce 4D: $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (0,6 ml, 0,60 mmolu) se přidá k roztoku produktu z příkladu 4 (227 mg, 0,50 mmolu) v suchém THF (5 ml) při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a míchá se při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 30 minut a při teplotě místnosti 1 h. Při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se přidá roztok (10-kamforsulfonyl)oxaziridinu (137 mg, 0,60 mmolu) v suchém THF (2 ml) a míchá se při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 30 minut a při teplotě místnosti 2 hodiny. Směs se zneutralizuje nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (40:60), poskytla sloučeninu vzorce 4D (100 mg). Hmotnostní spektrum: 472 (MH^+).

Sloučenina vzorce 4E: $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (0,6 ml, 0,60 mmolu) se přidá k roztoku produktu z příkladu 4 (227 mg, 0,50 mmolu) v suchém THF (5 ml) při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a míchá se při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 30 minut a při teplotě místnosti 1 h. Při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se přidá směs paraformaldehydu (225 mg, 2,5 mmolu) v suchém THF (2 ml) a míchá se při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 30 minut a při teplotě místnosti 2 dny. Směs se zneutralizuje nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (40:60), poskytla sloučeninu vzorce 4E (30 mg). Hmotnostní spektrum: 486 (MH^+).

Příklad 5

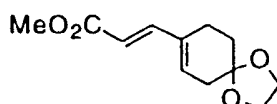


Stupeň 1



K roztoku monoethylenketálu 1,4-cyklohexandionu (10 g, 64 mmolů) a 2,6-di-*tert*.butyl-4-methylpyridinu (21 g, 102 mmolů) v dichlormethanu (350 ml) se za teploty místnosti přidá anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (16 ml, 96 mmolů). Směs se míchá 16 hodin, promyje se NaHCO₃ (nasycený), organická vrstva se vysuší (MgSO₄) a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (5:95, potom 10:90), poskytla žádaný produkt (13,4 g, 72 % hmotn.) jako bezbarvý olej.

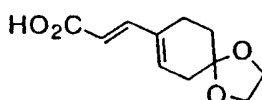
Stupeň 2



K roztoku produktu ze stupně 1 (13 g, 46 mmolů) v DMF (150 ml) se přidá methylester kyseliny akrylové (8,4 ml, 92 mmolů), triethylamin (19 ml, 138 mmolů) a Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,62 g, 2,3 mmolů). Směs se míchá 10 hodin při 75 °C. Tato směs se zředí nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se etherem. Organická

vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (15:85), poskytla žádaný produkt (9,15 g, 89 % hmotn.) jako čirý olej.

Stupeň 3

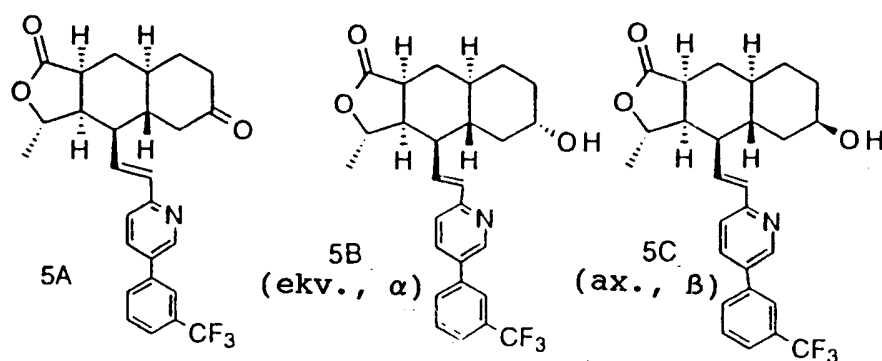


K roztoku produktu ze stupně 2 (9,15 g, 40 mmolů) ve směsi THF s methanolem (450 ml, 1:1) se přidá NaOH (225 ml, 10% (hmotn.)). Směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti. Tato směs se zředí vodou, promyje se dichlormethanem, okyslí se 10% (hmotn.) HCl a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Získá se žádaná sloučenina (8,00 g, 95 % hmotn.) jako světležlutá pevná látka.

Stupeň 4

Produkt ze stupně 3 se nechá zreagovat podobným způsobem jako je popsáno v příkladu 1, stupeň 3 až 6 a 9, takže se získá titulní sloučenina (racemát) jako téměř bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 514 (MH^+ , 100 %).

Produkt z příkladu 5 se nechá zreagovat tak, jak je popsáno níže. Získají se sloučeniny z příkladů 5A, 5B a 5C.



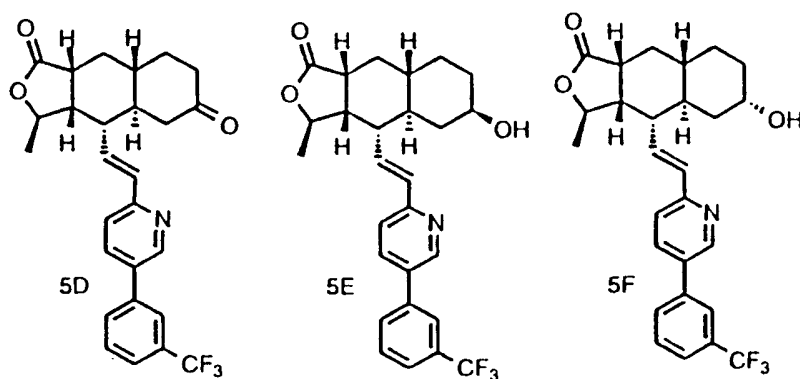
Sloučenina vzorce 5A: Směs sloučeniny z příkladu 5 (65 mg, 0,13 molu) a HCl (2 ml, 5% (hmotn.)) v acetonu (2 ml) se míchá 16 hodin za teploty varu pod zpětným chladičem. Směs se zneutralizuje NaHCO₃ (nasc.) a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku směsi ethylacetátu s hexanem (40:60) se získá sloučenina vzorce 5A (42 mg, 71 % hmotn.) jako HCl sůl jako bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 470 (MH⁺, 100 %).

Sloučenina vzorce 5B: K roztoku sloučeniny vzorce 5A (70 mg, 0,15 mmolu) ve směsi THF s methanolem (10 ml, 1:1) se přidá NaBH₄ (11 mg, 0,30 mmolu). Směs se míchá 10 minut za teploty místnosti. Tato směs se zředí nasyceným chloridem amonným a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku směsi ethylacetátu s hexanem (60:40) se získá sloučenina vzorce 5B (39 mg, 55 % hmotn.) jako HCl sůl jako bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 472 (MH⁺, 100 %).

Sloučenina vzorce 5C: K roztoku sloučeniny vzorce 5A (70 mg, 0,15 mmolu) v suchém THF (5 ml) se přidá K-Selectrid^(R) (0,23 ml, 0,23 mmolu, 1,0M v THF) při -78 °C. Směs se míchá 1,5 h při -78 °C. Směs se zředí nasyceným chloridem amonným a extrahuje se ethylacetátem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku směsi ethylacetátu s hexanem (60:40) se získá sloučenina vzorce 5C (45 mg, 63 % hmotn.)

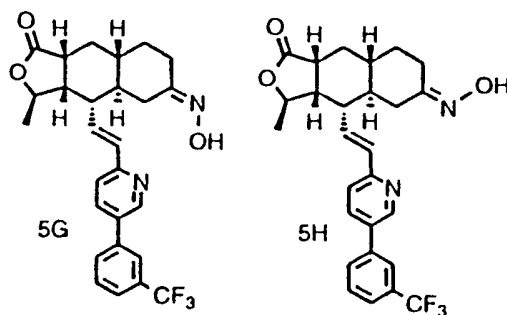
jako HCl sůl jako bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 472 (MH^+ , 100 %).

Sloučeniny vzorců 5D, 5E a 5F se vyrábějí podobným způsobem jako je popsáno v příkladech 5A až 5C použitím enantiomerně čistých výchozích materiálů.



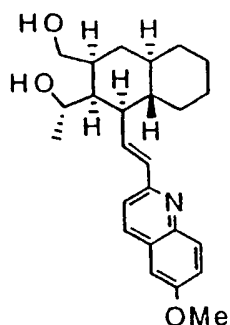
Sloučenina vzorce 5D: hmotnostní spektrum: 470 (MH^+). Sloučenina vzorce 5E: hmotnostní spektrum: 472 (MH^+). Sloučenina vzorce 5F: hmotnostní spektrum: 472 (MH^+).

Ze sloučeniny vzorce 5D se mohou konvenčními způsoby známými zručným odborníkům vyrobit následující sloučeniny vzorců 5G a 5H:

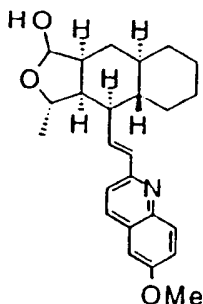


Sloučenina vzorce 5G: hmotnostní spektrum: 485 (MH^+). Sloučenina vzorce 5H: hmotnostní spektrum: 485 (MH^+).

Příklady 6, 6A, 6B a 6C

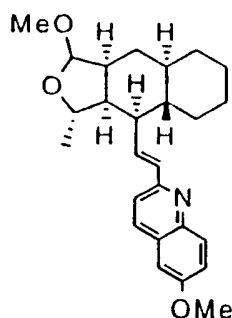


Sloučenina vzorce 6: K míchanému roztoku z příkladu 1AB (0,91 g, 2,3 mmolu) v suchém THF (20 ml) se po dávkách za teploty místnosti přidá LAH (0,18 g, 4,6 mmolu). Tato směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. Po kapkách se přidá NaOH (10% (hmotn.), 0,50 ml), potom EtOAc (50 ml) a práškový $MgSO_4$. Směs se intenzivně míchá 10 minut a zfiltruje se. Filtrát se ve vakuu zahustí. Získá se titulní sloučenina (0,88 g, 96 % hmotn.) jako bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 396 (MH^+ , 100 %).

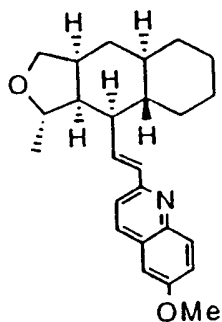


Sloučenina vzorce 6A: K roztoku z příkladu 1AB (0,200 g, 0,511 mmolu) v suchém toluenu (10 ml) se při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ přikape DIBAL (0,76 ml, 0,77 mmolu, 1,0M v

toluenu) a směs se míchá 1,5 hodiny při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Přidá se ethylacetát a směs se míchá za teploty místnosti. Přidá se voda a v intenzivním míchání se pokračuje 1 hodinu. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (30:70) poskytla titulní sloučeninu (0,100 g, 50 % hmotn.) jako bílou pevnou látku. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 394 (MH^+ , 100 %).

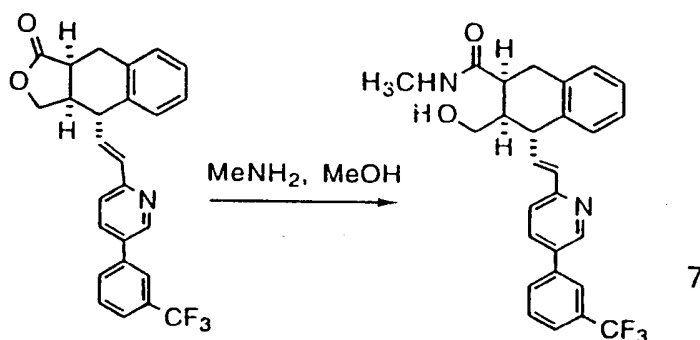


Sloučenina vzorce 6B: K roztoku z příkladu 6A (50 mg, 0,13 mmolu) v methanolu (20 ml) se při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikape $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (31 ml, 0,26 mmolu) a směs se míchá 3 hodiny při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotě místnosti. Methanol se ve vakuu zahustí. Zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a nasycený NaHCO_3 . Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (20:80), poskytlo titulní sloučeninu (30 mg) jako HCl sůl jako téměř bílou pevnou látku. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 408 (MH^+ , 100 %).



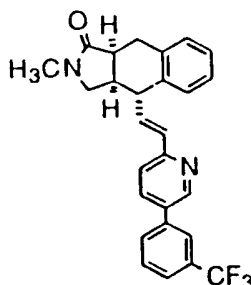
Sloučenina vzorce 6C: K roztoku z příkladu 6A (50 mg, 0,13 mmolu) v dichlormethanu (20 ml) se při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidá $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (31 ml, 0,26 mmolu) a Et_3SiH (0,24 ml, 1,3 mmolu). Směs se míchá 3 hodiny při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplotě místnosti. Směs se roztřepe mezi dichlormethan a nasycený NaHCO_3 . Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (20:80), poskytlo titulní sloučeninu (38 mg). HCl sůl: téměř bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 378 (MH^+ , 100 %).

Příklady 7, 7A a 7B



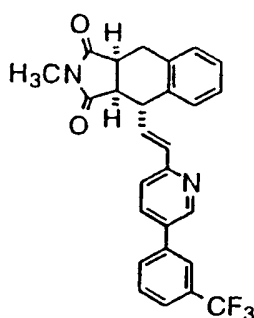
Sloučenina vzorce 7: Lakton, připravený podobným způsobem jako v příkladu 3 (75 mg, 0,17 mmolu), se rozpustí ve 2,0M roztoku methylaminu v methanolu (3,0 ml) a míchá se 1 hodinu pod dusíkem za teploty místnosti. V této době TLC ukazuje, že

reakční směs neobsahuje žádný výchozí materiál a že obsahuje polámější skvnu. Roztok se rozpustí v etheru (30 ml) a extrahuje se solným roztokem (2 x 30 ml), vysuší se (Na_2SO_4) a rozpouštědla se odstraní na rotačním odpařováku. Získá se titulní sloučenina (příklad 7) jako bílá pevná látka (70 mg, 86 % hmotn.). ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,5 (m, 1H), 2,82 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 3,0 (dd, $J = 5,4$ a 16,8 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,25 (dd, $J = 10,1$ a 16,8 Hz, 1H), 3,67 (dd, $J = 5,5$ a 11,6 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,89 (dd, $J = 8,0$ a 11,4 Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 7,0$ a 15,6 Hz, 1H), 7,2 (m, 4H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,73 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 175,93, 154,80, 147,57, 139,59, 138,22, 134,93, 134,79, 134,24, 133,43, 130,81, 130,57, 130,07, 129,58, 129,11, 126,74, 126,30, 124,68, 123,50, 121,74, 62,52, 44,54, 42,89, 39,58, 28,66, 26,40. Hmotnostní spektrum: 467 ($\text{M}+1$). HRMS: 467,1947 (vypočteno: 467,1946).



Sloučenina 7A: Produkt z příkladu 7 (40 mg) se rozpustí v suchém dichlormethanu (3 ml) v atmosféře dusíku a injekční stříkačkou se přikape SOCl_2 (0,1 ml). Roztok se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakce se zastaví přidáním 15 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná suspenze se extrahuje etherem (3 x 30 ml). Organické frakce se spojí a promyjí se solným roztokem, vysuší se nad síranem sodným a oddestilují se dosucha na rotačním odpařováku. Získá se titulní sloučenina (35 mg, 91 % hmotn.) jako bílá pevná látka. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,82 (m, 1H), 3,0 (dd, $J = 6,4$ a 14,7 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,30 (dd, $J = 8,2$ a 14,7 Hz, 1H), 3,48 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 4,4$ a 9,3 Hz, 1H), 4,48 (dd, $J = 7,8$ a 9,2 Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,0 (dd, $J = 8,4$ a 15,6 Hz, 1H), 7,25 až

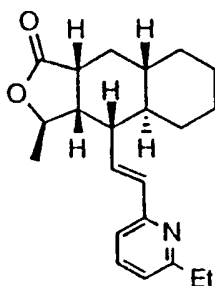
7,35 (m, 4H), 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,88 (široký s, 1H), 8,73 (dd, $J = 2,4$ a 8,1 Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 167,21, 154,36, 148,03, 138,42, 138,18, 136,28, 135,01, 134,89, 133,77, 133,32, 130,15, 129,63, 128,26, 127,07, 126,88, 126,56, 124,74, 124,70, 123,72, 123,68, 121,84, 73,17, 45,12, 40,88, 39,01, 34,18, 30,79. Hmotnostní spektrum: 449 ($M+1$). HRMS: 449,1842 (vypočteno: 449,1841).



Sloučenina vzorce 7B: Surový produkt z příkladu 7 (45 mg) se rozpustí v acetonu (2 ml) při 0 °C v atmosféře dusíku. Po kapkách se přidává Jonesovo činidlo tak dlouho, dokud nepřetrvává červené zbarvení. Reakce se zastaví přidáváním ethanolu, dokud nezmizí červené zbarvení. Výsledná zelená suspenze se zředí etherem a vodou a organická fáze se promyje solným roztokem, vysuší se (MgSO_4) a rozpouštědla se odstraní na rotačním odpařováku. Surová kyselina se rozpustí v suchém dichlormethanu (5 ml) v atmosféře dusíku a injekční stříkačkou se přikape SOCl_2 (0,1 ml). Roztok se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Reakce se zcela zastaví přidáním 15 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná suspenze se extrahuje etherem (3 x 30 ml). Organické frakce se spojí a promyjí se solným roztokem, vysuší se nad síranem sodným a oddestilují se dosucha na rotačním odpařováku. Bleskovou chromatografií (30 % ethylacetátu v hexanech) se získá žádaný imid (35 mg, 77 % hmotn.). ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,86 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,5 (m, 1H), 3,58 (dd, $J = 1,8$ a 9,2 Hz, 1H), 4,4 (m, 1H), 6,38 (dd, $J = 1,2$ a 15,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 5,2$ a 15,6 Hz, 1H), 7,2 až 7,4 (m, 5H), 7,65 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,8 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H). Hmotnostní spektrum: 463 ($M+1$). HRMS: 463,1634 (vypočteno: 463,1633).

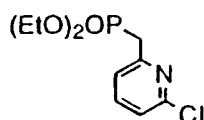
Příklad 8

(+)-(3R,3aS,4S,4aR,8aS,9aR)-Dekahydro-4-[(E)-2-(6-ethyl-2-pyridinyl)ethenyl]-3-methylnafto[2,3-c]furan-1(3H)-on



Stupeň 1

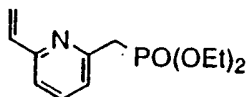
Příprava sloučeniny vzorce



Použitím podobného postupu jako v příkladu 1, stupeň 8, se 2-chlor-6-methylpyridin nechá zreagovat s diethylchlorofosfátem. Získá se čirý olej. ^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,34 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,43 (d, 2H, $J = 22$ Hz), 4,15 (dq, 4H, $J = 7,7$ Hz), 7,27 (dd, 1H, $J = 8$ a 2 Hz), 7,38 (dd, 1H, $J = 8$ a 2 Hz), 7,66 (t, 1H, $J = 8$ Hz). Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 264 (MH^+ , 100 %).

Stupeň 2

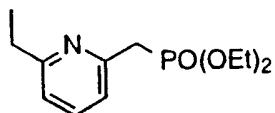
Příprava sloučeniny vzorce



K roztoku produktu ze stupně 1 (5,24 g, 19,9 mmolu) v bezvodém THF (100 ml) se přidá $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,2 g, 1,0 mmolu) a vinyltributylcín (8,72 ml, 29,9 mmolu). Směs se zahřívá v uzavřené tlakové zkumavce pod argonem 16 hodin na 120 °C. Vodná vrstva se zneutralizuje 10% (hmotn.) NaOH a pevným hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se dichlormethanem. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a oddestiluje se ve vakuu. Bleskovou chromatografií zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (40:60, potom 80:20) se získá žádaný produkt (3,66 g, 72 % hmotn.) jako čirý olej. ^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,32 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 3,48 (d, 2H, $J = 22$ Hz), 4,15 (dq, 4H, $J = 7,7$ Hz), 5,52 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 6,26 (d, 1H, $J = 17$ Hz), 6,85 (dd, 1H, $J = 17$ a 11 Hz), 7,26 až 7,34 (m, 2H), 7,66 (t, 1H, $J = 8$ Hz). Hmotnostní spektrum (CI): m/z 256 (MH^+ , 100 %). Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$. 0,50 H_2O vypočteno: 54,54 % C, 7,25 % H, 5,30 % N, 11,72 % P, nalezeno: 54,80 % C, 7,21 % H, 5,34 % N, 11,87 % P.

Stupeň 3

Příprava sloučeniny vzorce



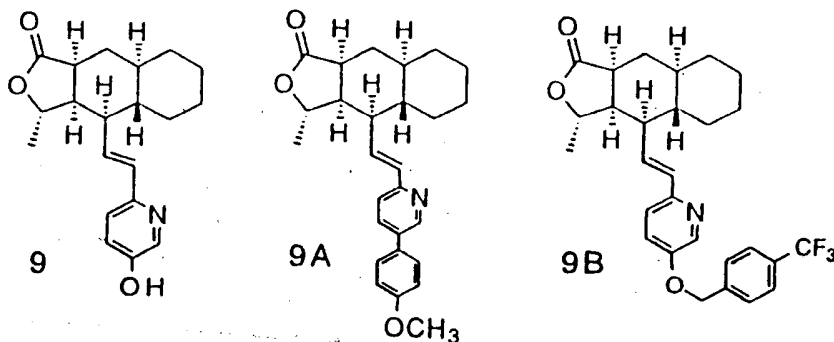
K míchanému roztoku produktu ze stupně 2 (3,58 g, 14,0 mmolu) v methanolu (100 ml) se přidá 5% (hmotn.) Pd/C (0,36 g). Směs se míchá v atmosféře vodíku (0,1 MPa) 16 hodin za teploty místnosti. Směs se zředí EtOAc a extrahuje se 10%

(hmotn.) HCl. Pevné látky se odfiltrují a promyjí se methanolem. Filtrát a promývací vody se spojí a zahustí se ve vakuu. Získá se tak žádaný produkt (3,56 g, 99 % hmotn.) jako čirý olej. ^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,32 (t, 6H, $J = 7$ Hz), 1,34 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz), 2,84 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 3,44 (d, 2H, $J = 22$ Hz), 4,13 (dq, 4H, $J = 7,7$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,59 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz). Hmotnostní spektrum (CI): m/z 258 (MH^+ , 100 %). Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}\cdot 0,50 \text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 54,13 % C, 7,95 % H, 5,26 % N, 11,63 % P, nalezeno: 54,19 % C, 7,95 % H, 5,25 % N, 11,65 % P.

Stupeň 4

Použitím postupu podobného postupu v příkladu 1, stupeň 9, se spojením produktu ze stupně 3 s produktem z příkladu 1, stupeň 6, získá titulní sloučenina jako bílá guma. ^1H NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0,78 až 2,01 (m, 12H), 1,36 (t, 6H, $J = 7,6$ Hz), 1,49 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 2,36 až 2,43 (m, 2H), 2,70 až 2,78 (m, 1H), 2,86 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,77 až 4,85 (m, 1H), 6,47 až 6,58 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,11 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,59 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz). Hydrochloridová sůl: téměř bílá pevná látka, $[\alpha]_D^{22} = +21,3^\circ$ (c 0,41, methanol). Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 340 (MH^+ , 100 %). Pro $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2\cdot 1,50 \text{ H}_2\text{O}$ vypočteno: 65,58 % C, 8,25 % H, 3,48 % N, nalezeno: 65,54 % C, 8,40 % H, 3,68 % N.

Příklady 9, 9A a 9B



Příklad 9

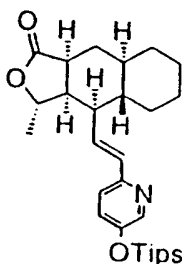
Stupeň 1

Použitím podobného postupu jako je uveden v příkladu 1, stupeň 7, se nechá zreagovat 3-hydroxy-6-methylpyridin s trisopropylsilylchloridem.

Stupeň 2

Použitím podobného postupu jako je uveden v příkladu 1, stupeň 8, se nechá zreagovat produkt ze stupně 1 s diethylchlorfosfátem.

Stupeň 3



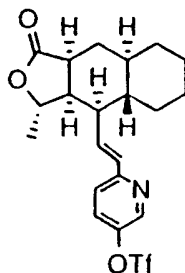
Použitím podobného postupu jako je uveden v příkladu 1, stupeň 9, se nechá zreagovat produkt ze stupně 3 s produktem z příkladu 1, stupeň 6. Získá se žádaný produkt (Tips znamená trisopropylsilyl) jako bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 484 (MH^+ , 100 %).

Stupeň 4

Zpracováním produktu ze stupně 3, jak je popsáno v příkladu 1, stupeň 10, se získá produkt z příkladu 9. Hydrochloridová sůl: téměř bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (CI): m/z 342 (MH^+ , 100 %).

Příklad 9A

Stupeň 1



K roztoku produktu z příkladu 9 (30 mg, 0,092 mmolu) a triethylaminu (64 ml, 0,46 mmolu) v dichlormethanu (5 ml) se za teploty místnosti přidá anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (46 ml, 0,28 mmolu) a směs se míchá 10 minut. Potom se promyje vodou. Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a oddestiluje se ve vakuu. Bleskovou chromatografií zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (40:60), se získá žádaný trifluormethansulfonát (42 mg, 100 % hmotn.). Hydrochloridová sůl: světležlutá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 460 (MH^+ , 100 %).

Stupeň 2

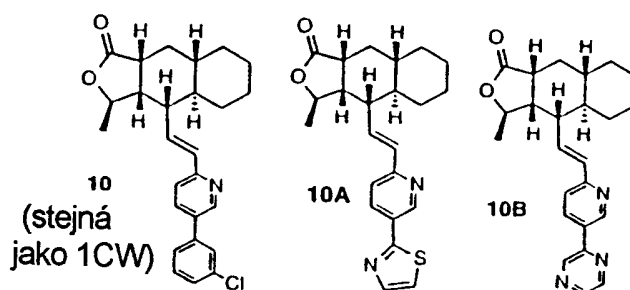
K roztoku produktu ze stupně 1 (37 mg, 0,081 mmolu) a *p*-methoxyfenylborité kyseliny (24 mg, 0,16 mmolu) v toluenu (2 ml) se přidá ethanol (0,5 ml), K_2CO_3 (44 mg, 0,32 mmolu) ve vodě (1 ml) a $Pd(PPh_3)_4$ (9 mg, 0,008 mmolu). Tato směs se zahřívá v uzavřené tlakové zkumavce pod argonem 16 hodin na 120 °C. Tato směs se zředí ethylacetátem, promyje se 5% (hmotn.) hydroxidem sodným a solným roztokem, vysuší se ($MgSO_4$) a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (40:60), poskytlo sloučeninu vzorce 9A (24 mg,

71 % hmotn.). Hydrochloridová sůl: bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (CI): m/z 418 (MH^+ , 100 %).

Příklad 9B

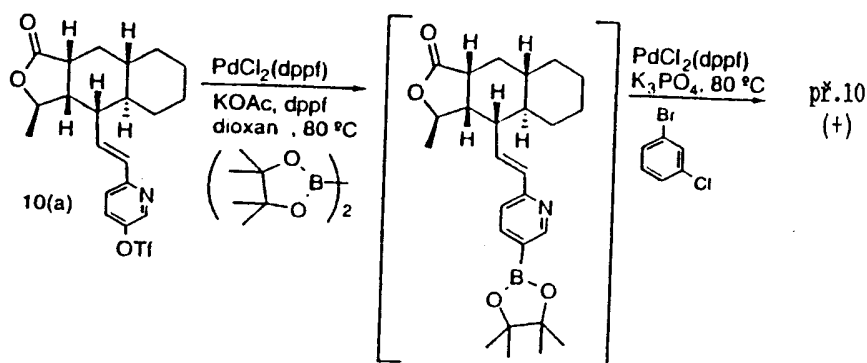
Směs produktu z příkladu 9 (33 mg, 0,10 mmolu), 4-(trifluormethyl)benzylbromidu (36 mg, 0,15 mmolu) a K_2CO_3 (42 mg, 0,30 mmolu) v acetonu (2 ml) se míchá 3 hodiny za varu pod zpětným chladičem. Pevné látky se odfiltrují a promyjí se ethylacetátem. Filtrát a promývací podíly se spojí a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (40:60), poskytlo sloučeninu z příkladu 9B (41 mg, 85 % hmotn.). Hydrochloridová sůl: téměř bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (CI): m/z 486 (MH^+ , 100 %).

Příklady 10, 10A a 10B



Alternativy kondenzačního postupu z příkladu 9:

Způsob A



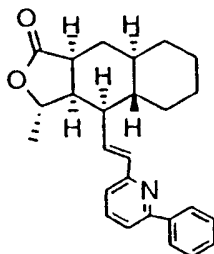
Směs sloučeniny vzorce 10a (připravené podobně jako v příkladu 9A, stupeň 1, použitím příslušného výchozího materiálu, 460 mg, 1,00 mmolu), esteru kyseliny borité s pinakolem (305 mg, 1,20 mmolu), octanu draselného (294 mg, 3,00 mmolu), 1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocenu (55 mg, 0,10 mmolu) a dichlormethanového aduktu dichlor[1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen]paladia (82 mg, 0,10 mmolu) v 1,4-dioxanu (5 ml) se zahřívá v uzavřené tlakové zkumavce pod dusíkem 2 hodiny na $80\text{ }^\circ\text{C}$. Tato směs se zchladí na teplotu místnosti. Přidá se k ní 1-brom-3-chlorbenzen (235 μl , 2,00 mmolu), K_3PO_4 (636 mg, 3,00 mmolu), dichlormethanový adukt dichlor[1,1'-bis(difenylofosfino)ferrocen]paladia (41 mg, 0,050 mmolu) a 1,4-dioxan (5 ml) a směs se zahřívá v uzavřené tlakové zkumavce pod dusíkem 16 hodin na $80\text{ }^\circ\text{C}$. Směs se roztřepe mezi nasycený NH_4Cl a EtOAc . Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Bleskovou chromatografií zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (20:80, potom 25:75) se získá (+)-sloučenina z příkladu 10 (360 mg, 85 % hmotn.) jako téměř bílá pevná látka. Hydrochloridová sůl: téměř bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 422 (MH^+ , 100 %).

Způsob B

Sloučenina vzorce 10A: Směs sloučeniny vzorce 10a (46 mg, 0,10 mmolu), 2-tributylstannylthiazolu (112 mg, 0,30 mmolu) a tetrakis(trifenylofosfin)paladia (12 mg, 0,010 mmolu) v N-methylpyrrolidinonu (1 ml) se zahřívá v uzavřené tlakové zkumavce 20 hodin pod dusíkem na 120 °C. Směs se roztřepe mezi vodu a ether. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se (MgSO_4) a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC zbytku na desce silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (30:70), poskytla sloučeninu z příkladu 10A (17 mg). Hmotnostní spektrum: 395 (MH^+).

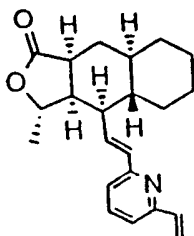
Sloučenina vzorce 10B: Sloučenina vzorce 10B byla připravena podobným, způsobem. Hmotnostní spektrum: 392 (MH^+).

Příklad 11



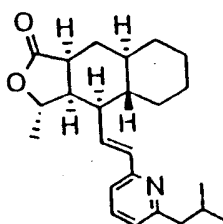
K roztoku sloučeniny z příkladu 1L (20 mg, 0,058 mmolu) a fenylborité kyseliny (14 mg, 0,12 mmolu) v toluenu (2 ml) se přidá ethanol (0,5 ml), uhličitán draselný (32 mg, 0,23 mmolu) ve vodě (1 ml) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 mg, 0,006 mmolu). Tato směs se zahřívá v uzavřené tlakové zkumavce 16 hodin pod argonem na 120 °C. Směs se zředí ethylacetátem promyje se 5% (hmotn.) hydroxidem sodným a solným roztokem, vysuší se nad síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (20:80), poskytlo titulní sloučeninu (10 mg, 71 % hmotn.). Hydrochloridová sůl: téměř bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (CI): m/z 388 (MH^+ , 100 %).

Příklad 12



Sloučenina z příkladu 1L (333 mg, 0,963 mmolu) byla zahřívána s vinyltributylcínem (424 μ l, 1,44 mmolu) a Pd(PPh₃)₄ (62 mg, 0,05 mmolu) v THF (10 ml) v uzavřené tlakové zkumavce 16 hodin pod argonem na 120 °C. Směs se zředí ethylacetátem, promyje se nasyceným NH₄Cl a solným roztokem, vysuší se nad síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (20:80), poskytla titulní sloučeninu (281 mg, 86 % hmotn.) jako bílou pevnou látku. Hmotnostní spektrum (CI): m/z 338 (MH⁺, 100 %).

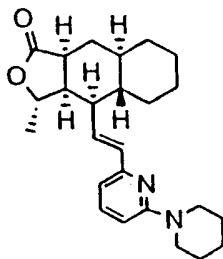
Příklad 13



K roztoku ZnCl₂ (0,96 ml, 0,5M v THF) se přidá isobutylmagnesiumchlorid (0,22 ml, 2,0M v etheru) při -78 °C. Směs se míchá 1 hodinu při -78 °C až teplotě místnosti. K výsledné směsi se přidá sloučenina z příkladu 1L (30 mg) a Pd(PPh₃)₄ (10 mg). Směs se zahřívá v uzavřené tlakové zkumavce 16 hodin pod argonem na

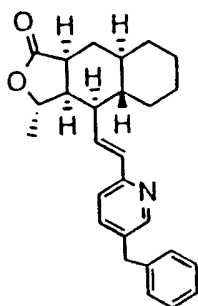
120 °C. Směs se zředí ethylacetátem, promyje se nasyceným chloridem amonným, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (20:80), poskytlo titulní sloučeninu (16 mg) jako hydrochloridovou sůl: bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 368 (MH^+ , 100 %).

Příklad 14



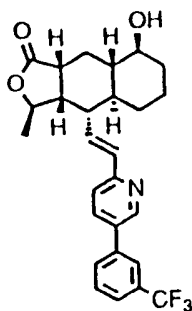
Sloučenina z příkladu 1L (20 mg, 0,058 mmolu) byla zahřívána s piperidinem (0,5 ml) v uzavřené tlakové zkumavce 13 hodin pod argonem na 190 °C. Směs se zředí ethylacetátem, promyje se nasyceným hydrogenuhličitanm sodným a solným roztokem, vysuší se síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (30:70), poskytlo titulní sloučeninu (15 mg, 66 % hmotn.). Hydrochloridová sůl: bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (CI): m/z 395 (MH^+ , 100 %).

Příklad 15

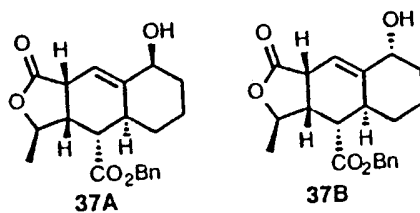


K roztoku chloridu zinečnatého (0,95 ml, 0,44 mmolu, 0,5M v THF) se přidá benzylmagnesiumchlorid (0,44 ml, 0,44 mmolu, 1,0M v etheru) při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se míchá 1 hodinu za teploty $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teploty místnosti. K výsledné směsi se přidá produkt z příkladu 9A, stupně 1, (40 mg, 0,087 mmolu) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mg, 0,009 mmolu). Směs se zahřívá v uzavřené tlakové zkumavce 16 hodin pod argonem na $120\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs se zředí ethylacetátem, promyje se solným roztokem, vysuší se nad síranem hořečnatým a ve vakuu se zahustí. Preparativní TLC dělení zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (30:70), poskytlo titulní sloučeninu (34 mg, 97 % hmotn.). Hydrochloridová sůl: téměř bílá pevná látka. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 402 (MH^+ , 100 %).

Příklady 16, 16A, 16B a 16C

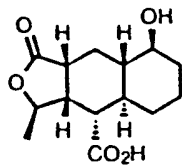


Stupeň 1



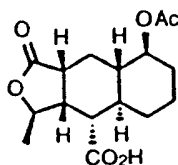
Směs sloučeniny vzorce 6 (3,15 g) a SeO_2 (3,10 g) v 1,4-dioxanu (50 ml) a pyridinu (5 ml) se zahřívá 1 hodinu v uzavřené tlakové zkumavce na $100\text{ }^\circ\text{C}$. Směs se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (30:70) poskytla sloučeninu vzorce 37B (950 mg) a vzorce 37A (1,05 g).

Stupeň 2



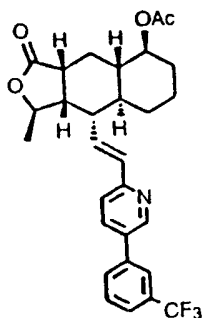
Směs sloučeniny vzorce 37A (1,05 g) a PtO_2 (250 mg) v ethylacetátu (70 ml) se míchá 16 hodin za teploty místnosti pod balonkem s vodíkem. Směs se zfiltruje a filtrát se ve vakuu zahustí. Získá se tak žádaný produkt (670 mg, 85 % hmotn.).

Stupeň 3



Směs produktu ze stupně 2 (670 mg) a Ac_2O (2 ml) v pyridinu (5 ml) se míchá 16 h za teploty místnosti. Tato směs se vlije do směsi roztoku zředěné HCl a ledu a míchá se jednu hodinu. Výsledná směs se extrahuje etherem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se a ve vakuu se zahustí. Získá se žádaný produkt (700 mg).

Stupeň 4

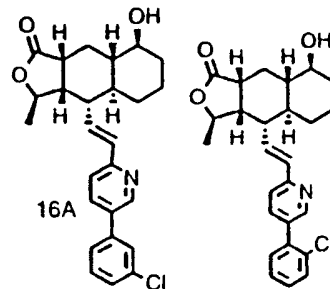


Produkt ze stupně 3 se nechá zreagovat podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 1, stupně 6 a 9, použitím příslušného fosfonátu. Získá se tak žádaná sloučenina.

Stupeň 5

Směs produktu ze stupně 4 (100 mg), NaOH (10% (hmotn.), 2 ml) a methanolu (2 ml) v THF (7 ml) se míchá 3 hodiny při 0 °C. Směs se zneutralizuje nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (45:55, potom 50:50), poskytla titulní produkt (25 mg). Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 472 (MH^+ , 100 %).

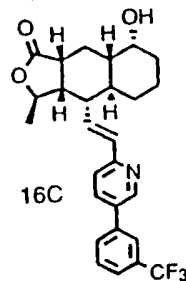
Použitím příslušných fosfonátů v postupu příkladu 16, stupně 4 až 5, se vyrobí příslušné sloučeniny vzorce 16A a 16B:



Sloučenina vzorce 16A: Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 438 (MH^+ , 100 %).

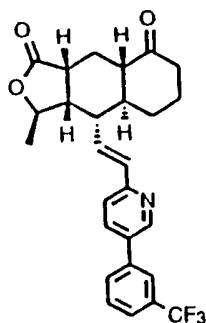
Sloučenina vzorce 16B: Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 438 (MH^+ , 100 %).

Použitím postupu z příkladu 16, stupně 2 až 5, a výchozího materiálu vzorce 37B se vyrobí následující sloučenina vzorce 16C:



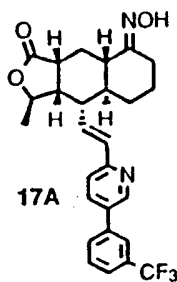
Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 472 (MH^+ , 100 %).

Příklady 17 a 17A



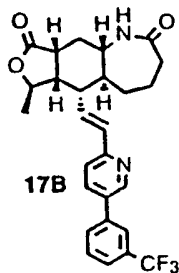
Jonesovo činidlo se přidává k hydrochloridu produktu z příkladu 16 (20 mg) v acetonu (5 ml) za teploty místnosti tak dlouho, dokud nezůstává zachována červená barva. Reakce se zastaví ethanolem a produkt se extrahuje etherem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší se a ve vakuu se zhaustí. Získá se tak titulní sloučenina (20 mg). Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 470 (MH^+ , 100 %).

Ze sloučeniny z příkladu 17 se může konvenčními způsoby známými odborníkům z oblasti techniky vyrobit následující sloučenina vzorce 17A



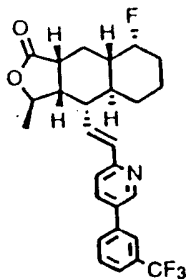
Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 485 (MH^+ , 100 %).

Ze sloučeniny vzorce 17A se může konvenčními způsoby známými odborníkům z oblasti techniky vyrobit následující sloučenina vzorce 17B



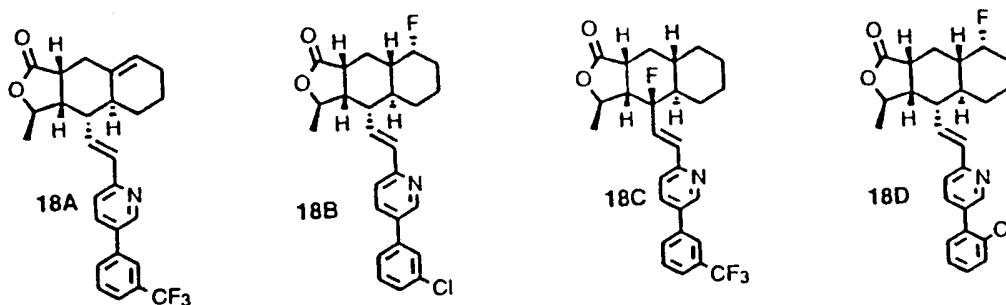
Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 485 (MH^+ , 100 %).

Příklady 18, 18A, 18B, 18C a 18D



DAST (diethylaminosulfurtrifluorid) (2 až 3 kapky) se při 0 °C přidá k roztoku produktu z příkladu 16 (12 mg) v dichlormethanu (2 ml) a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Směs se promyje nasyceným roztokem NaHCO₃ a solným roztokem, vysuší se a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (35:65), poskytla titulní produkt (8 mg). Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 474 (MH^+ , 100 %).

Použitím postupu z příkladu 18 a produktu z příkladu 16C jako výchozího materiálu se vyrobí sloučenina vzorce 18A. Podobným způsobem, použitím příslušných výchozích materiálů, se vyrobí také sloučeniny vzorců 18B, 18C a 18D.



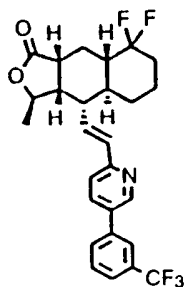
Sloučenina vzorce 18A: Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 454 (MH^+ , 100 %).

Sloučenina vzorce 18B: Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 440 (MH^+ , 100 %).

Sloučenina vzorce 18C: Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 474 (MH^+ , 100 %).

Sloučenina vzorce 18D: Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 440 (MH^+ , 100 %).

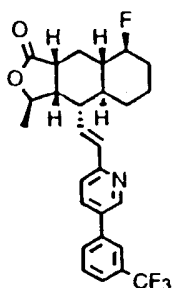
Příklad 19



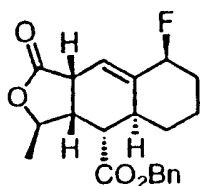
DAST (250 ml) se přidá k roztoku produktu z příkladu 17 (60 mg) v dichlormethanu (5 ml) a míchá se 3 dny za teploty místnosti. Směs se promyje nasyceným roztokem $NaHCO_3$ a solným roztokem, vysuší se a ve vakuu se zahustí. Blesková

chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (35:65), poskytla titulní produkt. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 492 (MH^+ , 100 %).

Příklady 20, 20A a 20B



Stupeň 1

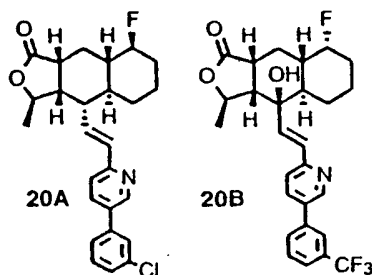


DAST se přidá k roztoku sloučeniny vzorce 37B (180 mg) v dichlormethanu při -78 °C a míchá se 15 minut. Směs se promyje nasyceným roztokem $NaHCO_3$ a solným roztokem, vysuší se a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (10:90), poskytla žádaný produkt (100 mg).

Stupeň 2

Produkt ze stupně 1 se nechá zreagovat podobným způsobem, jako je popsáno v příkladu 16, stupně 2 a 4. Získá se tak titulní sloučenina. Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 474 (MH^+ , 100 %).

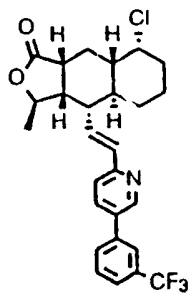
Použitím příslušného fosfonátu ve shora uvedeném postupu se vyrobí sloučenina vzorce 20A. Použitím postupu z přípravy sloučeniny vzorce 4C se z produktu příkladu 18 vyrobí sloučenina vzorce 20B:



Sloučenina vzorce 20A: Hmotnostní spektrum (CI): m/z 440 (MH⁺, 100 %).

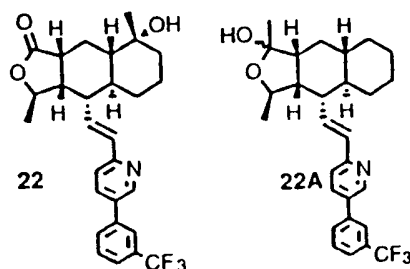
Sloučenina vzorce 20B: Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 490 (MH⁺, 100 %).

Příklad 21



Produkt z příkladu 16 (30 mg, 0,063 mmolu) se vaří 3 hodiny pod zpětným chladičem v SOCl₂ (1 ml). Směs se ve vakuu zahustí. Preparativní TLC zbytku na desce silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 30:70, poskytla titulní produkt (13 mg). Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 490 (MH⁺, 100 %).

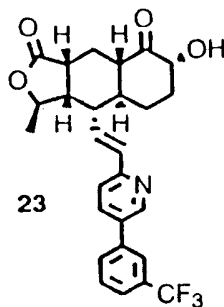
Příklad 22, 22A



Sloučenina vzorce 22: MeMgBr (0,1 ml, 1,4M) se přidá k roztoku produktu z příkladu 17 (50 mg) v suchém THF (3 ml) a směs se míchá několik minut za teploty místnosti. Tato směs se zneutralizuje nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (40:60), poskytla titulní produkt (10 mg). Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 486 (MH^+ , 100 %).

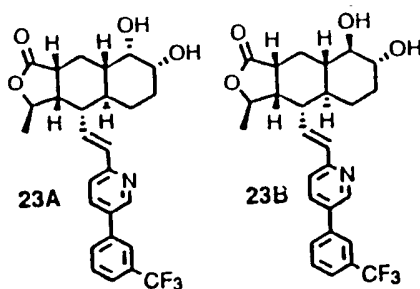
Sloučenina vzorce 22A: Použitím produktu z příkladu 4 se podobným způsobem vyrobí sloučenina vzorce 22A. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 454 (MH^+ , 100 %).

Příklady 23, 23A a 23B



Butyllithium (0,15 ml, 0,22 mmolu) se přidá k roztoku diisopropylaminu (0,060 ml, 0,22 mmolu) v suchém THF při -78 °C a směs se několik minut míchá. Roztok produktu z příkladu 17 (40 mg, 0,10 mmolu) v suchém THF (2 ml) se přidá při -78 °C a směs se míchá 15 minut. Při -78 °C se přidá roztok (10-kamforsulfonyl)oxaziridinu (46 mg, 0,20 mmolu) v suchém THF (2 ml) a v míchání se pokračuje 2 h za teploty místnosti. Směs se zneutralizuje nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se etherem. Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší a ve vakuu se zahustí. Blesková chromatografie zbytku na koloně silikagelu, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (40:60, potom 70:30), poskytla titulní produkt (10 mg). Hmotnostní spektrum (ESI): m/z 486 (MH^+ , 100 %).

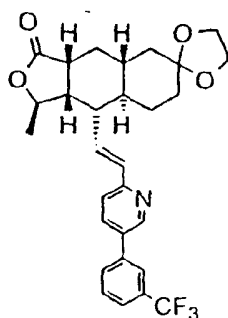
Produkt z příkladu 23 se nechá zreagovat podobným způsobem jako je popsáno v příkladu 5B. Získají se následující sloučeniny vzorce 23A a 23B:



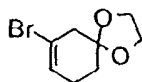
Sloučenina vzorce 23A: Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 488 (MH^+ , 100 %).

Sloučenina vzorce 23B: Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 488 (MH^+ , 100 %).

Příklad 24

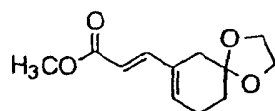


Stupeň 1



Viz *J. Organometallic Chem.* **1996**, 521, 203 až 210; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2825 až 2832.

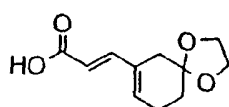
Stupeň 2



Produkt ze stupně 1 (27,5 g, 0,1255 molu) se rozpustí v DMF (400 ml) a postupně se přidá methylakrylát (23 ml, 0,251 molu), triethylamin (52,25 ml, 0,3765 molu) a $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (4,37 g, 5 % mol.). Směs se zahřívá 16 h na 75 °C. Reakční směs se spojí s nasyceným roztokem chloridu amonného a extrahuje se etherem. Organická vrstva se vysuší ($MgSO_4$). Extrakty se ve vakuu zahustí. Chromatografie

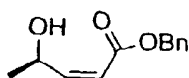
zbytku, eluce směsí ethylacetátu s hexanem (1:9 až 1:4) poskytla 20 g (71 % hmotn.) žádané sloučeniny. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,78 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,44 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,0 (s, 4H), 5,73 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6,17 (široký s, 1H), 7,36 (d, $J = 15$ Hz, 1H).

Stupeň 3



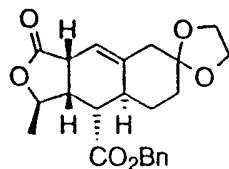
Produkt ze stupně 2 (20 g, 0,089 molu) se rozpustí ve směsi THF/methanol (1:1, celkem 520 ml). Pomalu se přidá 1M roztok NaOH (260 ml). Směs se míchá 4 h a přidá se voda. Tato směs se promyje etherem, vodná vrstva se okyselí na pH 1 a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší (MgSO_4) a roztok zahustěním ve vakuu poskytne 19 g (99 % hmotn.) žádané sloučeniny. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,79 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,40 (s, 2H), 2,46 (m, 2H), 4,01 (m, 4H), 5,73 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H).

Stupeň 4



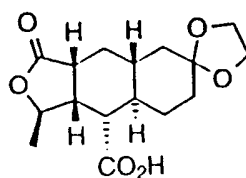
Produkt z příkladu 1, stupeň 2, (23,28 g, 0,114 molu) se rozpustí v THF (232 ml). Přidá se Lindlarův hydrogenační katalyzátor (3,48 g). Směs se umístí pod plynný vodík (tlak 0,1 MPa) a míchá se 2,5 hodiny. Tato směs se zfiltruje a ve vakuu se zahustí. Získá se žádaná sloučenina (22 g, 93 % hmotn.). ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,32 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 5,09 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,86 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 6,30 (dd, $J = 11,7$ a 7,0 Hz, 1H), 7,38 (s, 5H).

Stupeň 5



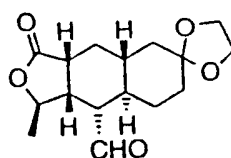
Produkt ze stupně 3 (18 g, 0,0856 molu) se rozpustí v dichlormethanu (350 ml) a ochladí se na 0 °C. Přidá se 1,3-dicyklohexylkarbodiimid (23,23 g, 0,112 molu). Potom se přidá 4-pyrolidinopyridin (1,39 g, 9,4 mmolu). Po 5 minutách míchání se během 10 minut přidá roztok produktu ze stupně 4 (22 g, 0,1067 mmolu) v dichlormethanu (127 ml). Směs se míchá 2 h při 0 °C a 1 h za teploty místnosti. Potom se směs zfiltruje, ve vakuu se zahustí a zbytek se chromatografuje na koloně, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 9:1 až 4:1. Získá se tak 27 g oleje. Tento produkt se rozpustí v xylenu (300 ml) a zahřívá se 7 hodin na 215 °C. Chromatografie na koloně (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 9:1, 4:1 až 2:1) poskytla 13,2 g oleje. Tento olej se rozpustí v THF (264 ml) a přidá se DBU (4,9 ml, 0,033 molu). Směs se míchá 1 hodinu, zředí se ethylacetátem (500 ml), promyje se nasyceným roztokem chloridu amonného, vysuší se (MgSO₄) a ve vakuu se zahustí. Zfiltruje se vrstvičkou (2,5 cm) SiO₂ (eluce EtOAc) a ve vakuu se zahustí. Získá se žádaná sloučenina (13 g, 38 % hmotn.). ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,2 (m, 1H), 1,65 až 1,85 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,59 (dd, J = 10,75 a 4,0 Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), (q, J = 2,5 Hz, 1H), 3,85 až 4,0 (m, 5H), 4,45 (m, 1H), 5,15 (AB kvartet, J = 12,0 a 10,5 Hz, 2H), 5,36 (široký s, 1H), 7,35 (s, 5H).

Stupeň 6



Produkt ze stupně 5 (4,92 g, 0,0123 molu) se rozpustí v ethylacetátu (250 ml), přidá se 10% (hmotn.) paladium na uhlí (492 mg) a směs se míchá pod 0,1 MPa plynného vodíku jednu hodinu. Směs se zfiltruje vrstvičkou celitu, k filtrátu se přidá oxid platičitý (492 mg) a směs se míchá 16 hodin pod 0,1 MPa plynného vodíku. Tato směs se zfiltruje a zahustí se ve vakuu. Získá se 3,81 g (99 % hmotn.) žádané sloučeniny. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,25 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,3 až 1,5 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,7 až 1,95 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,95 (m, 5H), 4,69 (m, 1H).

Stupeň 7

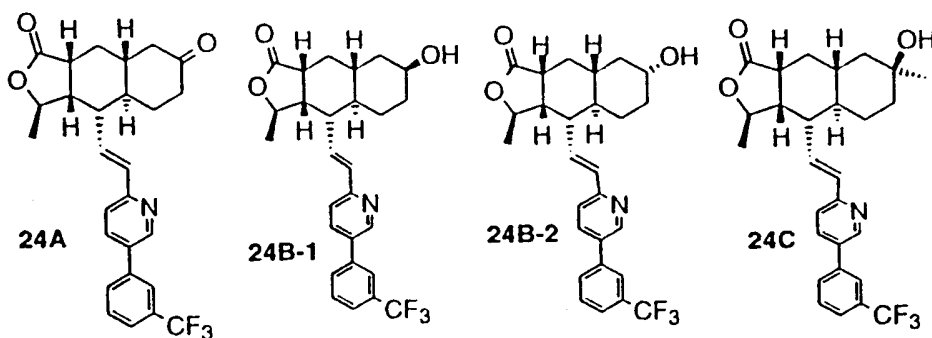


Produkt ze stupně 6 (1 g, 3,2 mmolu) se rozpustí v toluenu (20 ml), přidá se thionylchlorid (1,25 ml) a směs se zahřívá 16 hodin na 80 °C. Směs se zahustí ve vakuu, rozpustí se v čerstvém toluenu (16 ml) a ochladí se na 0 °C. Přidá se Pd(Ph₃P)₄ (186 mg) a tributylcínhydrid (1,3 ml, 4,8 mmolu). Tato směs se míchá 3 hodiny, potom se zchromatografuje (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 4:1 až 2,5:1). Získá se 450 mg (48 % hmotn.) žádané sloučeniny. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,24 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,0 až 1,9 (m, 10H), 2,48 (m, 1H), 2,6 až 2,7 (m, 2H), 3,87 (m, 4H), 4,54 (m, 1H), 9,70 (široký s, 1H).

Stupeň 8

Produkt z příkladu 4, stupeň 3, (1,14 g, 3,0 mmolu) se rozpustí v THF (10 ml) a ochladí se na 0 °C. Přidá se butyllithium (1,9 ml 2,5M roztoku v hexanech, 2,9 mmolu) a směs se míchá 10 minut. Tento roztok se pak přidá k roztoku produktu ze stupně 7 (450 mg, 1,53 mmolu) v THF (10 ml) při 0 °C. Směs se míchá 2 h, potom se přidá nasycený NH₄Cl, směs se extrahuje ethylacetátem, vysuší se (MgSO₄) a ve vakuu se zahustí. Potom se zchromatografuje (eluze směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 60:40). Získá se 650 mg (83 % hmotn.) titulní sloučeniny. ¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,12 až 1,55 (m, 6H), 1,43 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,96 (dd, J = 6,5 a 3,0 Hz, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,70 (kvintet, J = 6,5 Hz, 1H), 3,95 (m, 4H), 4,76 (m, 1H), 6,55 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Produkt z příkladu 24 se nechá zreagovat tak, jak je níže popsáno. Získají se příklady 24A, 24B-1, 24B-2 a 24C.



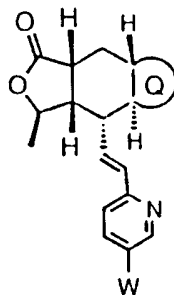
Sloučenina vzorce 24A: Produkt z příkladu 24 (650 mg, 1,26 mmolu) se rozpustí v acetonu (7,5 ml) a přidá se HCl (7,5 ml 1M roztoku). Směs se zahřívá 16 hodin na 50 °C. Přidá se nasycený NaHCO₃ a směs se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se vysuší (MgSO₄) a ve vakuu se zahustí. Chromatografie (eluze směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1) poskytne 590 mg (99 % hmotn.) sloučeniny

vzorce 24A. ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,2 až 1,5 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,3 až 2,5 (m, 4H), 2,74 (kvintet, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

Sloučenina vzorce 24B-1 a 24B-2: Produkt z příkladu 24A (100 mg, 0,213 mmolu) se rozpustí v ethanolu (8 ml) a přidá se NaBH_4 (30 mg). Po 5 minutách se přidá nasycený NaHCO_3 a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se vysuší (MgSO_4) a ve vakuu se zahustí. Vyčištění preparativní chromatografií (eluze směsí hexanu s ethylacetátem a methanolem v poměru 47,5:47,5:5) poskytne nejméně polární isomer, sloučeninu vzorce 24B-1 (15 mg, 15 % hmotn.). ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,15 až 1,4 (m, 4H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,5 až 1,7 (m, 3H), 1,75 až 1,95 (m, 3H), 2,35 až 2,5 (m, 2H), 2,72 (kvintet, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,16 (široký s, 1H), 4,75 (m, 1H), 5,46 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H). Dále se získá nejpolárnější isomer, sloučenina vzorce 24B-2 (70 mg, 70 % hmotn.). ^1H NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,93 (m, 1H), 1,06 až 1,4 (m, 5H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,85 až 2,05 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,70 (kvintet, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,64 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,75$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,79 (s, 1H).

Sloučenina vzorce 24C: Produkt z příkladu 24A (30 mg, 0,0638 mmolu) se rozpustí v THF (1 ml). Přidá se CH_3MgBr (150 μl 1M roztoku). TLC ukazuje polárnější sloučeninu. Přidá se nasycený NH_4Cl a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se vysuší (MgSO_4) a ve vakuu se zahustí. Vyčištění zbytku preparativní chromatografií (eluze směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 30:70) poskytne 6 mg žádané sloučeniny. Hmotnostní spektrum (FAB): m/z 486 (MH^+ , 100 %).

Použitím podobných postupů se vyrobí sloučeniny následujících strukturálních vzorců, v nichž proměnné znamenají tak, jak je definováno v tabulce.



př.	Q	W	fyzikální data
24D			MS (FAB) m/z = 418
24E			MS (FAB) m/z = 418
24F			MS (FAB) m/z = 418
24G			MS (FAB) m/z = 418
24H			MS (FAB) m/z = 422
24I			MS (FAB) m/z = 422
24J			MS (FAB) m/z = 422
24K			MS (FAB) m/z = 422
24L			$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 0,93 (m, 1H), 1,05-1,38 (m, 5H), 1,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,88-2,1 (m, 4H), 2,36 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,5-6,65 (m, 2H), 7,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35-7,5 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H).

Následující prostředky jsou příklady některých dávkových forem podle tohoto vynálezu. V každém pojem "účinná sloučenina" znamená sloučeninu obecného vzorce I.

Příklad A

Tablety

č.	složka	mg/tabletu	mg/tabletu
1	účinná sloučenina	100	500
2	laktosa USP	122	113
3	kukuřičný škrob pro potraviny jako 10% (hmotn.) pasta ve vyčištěné vodě	30	40
4	kukuřičný škrob pro potraviny	45	40
5	stearát hořečnatý	3	7
	celkem	300	700

Způsob výroby

Ve vhodném mísiči se 10 až 15 minut míchají položky č. 1 a 2. Směs se granuluje s položkou č. 3. Vlhké granule se rozemelou na hrubém sítu (např. o velikosti ok 0,63 cm), jestliže je to nutné. Vlhké granule se vysuší. Vysušené granule se, jestliže je to nutné, prosijí, smíchají se s položkou č. 4 a míchají se 10 až 15 minut. Přidá se položka č. 5 a směs se míchá 1 až 3 minuty. Směs se vylisuje na příslušnou velikost a hmotnost na vhodném tabletovacím stroji.

Příklad B

Tobolky

č.	složka	mg/tabletu	mg/tabletu
1	účinná sloučenina	100	500
2	laktosa USP	106	123
3	kukuřičný škrob pro potraviny	40	70
4	stearát hořečnatý NF	4	7
	celkem	250	700

Způsob výroby

Ve vhodném mísiči se 10 až 15 minut míchají položky č. 1, 2 a 3. Přidá se položka 4 a směs se míchá 1 až 3 minuty. Směs se naplní do vhodných dvoudílných tobolek z tvrdé želatiny na vhodném tobolekovacím stroji.

Aktivita sloučenin obecného vzorce I se může stanovovat následujícími způsoby.

Způsob testování in vitro antagonistů trombinového receptoru:

Příprava [³H]kaTRAP

A(pf-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ (1,03 mg) a 10% (hmotn.) Pd/C (5,07 mg) se suspendují v DMF (250 μl) a diisopropylethylaminu (10 μl). Nádoba se napojí na triciovou trubku, zmrazena v kapalném dusíku, a evakuuje se. Plynné trícium (342 mCi) se pak přidá do baňky, která se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Po ukončení reakce se nadbytek tricia odstraní a roztok zreagovaného peptidu se zředí DMF (0,5 ml), zfil-

truje, aby se odstranil katalyzátor, a získaný DMF roztok surového peptidu se zředí vodou a vysuší vymrazením, aby se odstranilo labilní trícium. Pevný peptid se znovu rozpustí ve vodě a postup sušení vymrazováním se zopakuje. Triciovaný peptid ($[^3\text{H}]\text{haTRAP}$) se rozpustí v 0,5 ml 0,1% (hmotn.) vodné TFA a vyčistí se HPLC za následujících podmínek: kolona Vydac C18, 25 cm x 9,4 mm (vnitřní průměr), mobilní fáze A: 0,1% (hmotn.) TFA ve vodě, mobilní fáze B: 0,1% (hmotn.) TFA v acetonitrilu, gradient: (A/B) od 100:0 do 40:60 během 30 minut, průtok: 5 ml/min, detekce: UF při 215 nm. Radiochemická čistota $[^3\text{H}]\text{haTRAP}$ byla 99 % podle analýzy HPLC. Byla získána dávka 14,9 mCi se specifickou aktivitou 18,4 Ci/mmol.

Příprava destičkových membrán

Destičkové membrány byly připraveny modifikací způsobu podle Natarajan a spol. (Natarajan a spol.: *Int. J. Peptide Protein Res.* **1995**, 45, 145 až 151.) z 20 jednotek destičkových koncentrátů získaných ze střediska North Jersey Blood Center (East Orange, NJ) během 48 hodin od odebrání. Všechny stupně byly prováděny při 4 °C za podmínek schválených pro práci s biologicky nebezpečným materiálem. Destičky byly odstřeďovány 100 x g po dobu 20 minut při 4 °C, aby se odstranily červené krvinky. Supernatanty byly dekantovány a odstřeďovány při 3000 x g po dobu 15 minut na pelety destiček. Destičky byly resuspendovány v 10mM Tris-HCl, pH 7,5, 150mM NaCl, 5mM EDTA na celkový objem 2000 ml a odstřeďovány 10 minut při 4400 x g. Tento stupeň byl ještě dvakrát zopakován. Destičky byly resuspendovány v 5mM Tris-HCl, pH 7,5, 5mM EDTA, na konečný objem kolem 30 ml a byly homogenizovány 20 údery v Dounceově homogenizátoru. Membrány byly peletovány při 41000 x g, resuspendovány ve 40 až 50 ml 20mM Tris-HCl, pH 7,5, 1mM EDTA a 0,1mM diethiothreitolu a 10ml podíly byly zmrazeny v kapalném dusíku a skladovány při -80 °C. Pro dokončení membránového přípravku byly podíly roztáty, spojeny a homogenizovány 5 údery v Dounceově homogenizátoru. Membrány byly peletovány a promyty třikrát 10mM triethanolamin-HCl, pH 7,4, 5mM EDTA, a resuspendovány ve 20 až 25 ml 50mM Tris-HCl, pH 7,5, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA a 1% (hmotn.) DMSO. Podíly mebrán byly zmrazeny v kapalném dusíku a skladovány při -80 °C.

Membrány byly stabilní alespoň 3 měsíce. 20 jednotek destičkových koncentrátů typicky poskytlo 250 mg membránového proteinu. Koncentrace proteinu byla stanovena Lowryho testem (Lowry a spol.: *J. Biol. Chem.* **1951**, 193, 265 až 275).

Vysokoúčinný vazebný test radioligandu trombinového receptoru

Antagonisté trombinového receptoru byly testovány modifikací vazebného testu radioligandu trombinového receptoru podle Ahna a spol. (Ahn a spol.: *Mol. Pharmacol.* **1997**, 51, 350 až 356.). Tento test byl prováděn na deskách Nunc s 96 jamkami (kat. č. 269 620) při konečném testovacím objemu 200 μ l. Destičkové membrány a [3 H]haTRAP byly zředěny na 0,4 mg/ml, respektive na 22,2 nM ve vazebném pufru (50mM Tris-HCl, pH 7,5, 10mM MgCl₂, 1mM EGTA, 0,1% (hmotn.) BSA). Zásobní roztoky (10mM ve 100% DMSO) testovaných sloučenin byly dále ředěny 100% DMSO. Pokud není jinak uvedeno, bylo do každé jamky přidáno 10 μ l zředěného roztoku sloučeniny a 90 μ l radioligandu (konečná koncentrace 10 nM v 5% (hmotn.) DMSO). Reakce byla nastartována přidáním 100 μ l membrán (40 μ g proteinu/jamku). Navázání nebylo významně inhibováno 5% (hmotn.) DMSO. Sloučeniny byly testovány ve třech koncentracích (0,1, 1 a 10 μ M). Destičky byly zakryty a mírně míchány jednu hodinu za teploty místnosti na míchačce Lab-Line Titer Plate Shaker. Packard UniFilter GF/C filtrační desky byla nechány nasáknout po dobu alespoň jedné hodiny v 0,1% (hmotn.) polyethyleniminu. Inkubované membrány byly izolovány na zařízení Packard FilterMate Universal Harvester a byly rychle čtyřikrát promyty 300 μ l leden ochlazené 50mM Tris-HCl, pH 7,5, 10mM MgCl₂ a 1mM EGTA. Scintilační směs MicroScint 20 (25 μ l) byla přidána do každé jamky. Desky byly vyhodnoceny na zařízení Packard TopCount Microplate Scintillation Counter. Specifické navázání bylo definováno jako celkové navázání minus nespecifické navázání pozorované v přítomnosti nadbytku (50 μ M) neznačeného haTRAP. Procenta inhibice navázání na trombinové receptory sloučeninou [3 H]haTRAP byla vypočtena z následujícího vztahu:

$$\% \text{ inhibice} = \frac{\{[(\text{celkové navázání}) - (\text{navázání v přítomnosti testované sloučeniny})] - [(\text{celkové navázání}) - (\text{nespecifické navázání})]\}}{[(\text{celkové navázání}) - (\text{nespecifické navázání})]} \cdot 100$$

Materiály

A(pF-F)R(ChA)(hR)Y-NH₂ a A(pF-F)R(ChA)(hR)(I₂-Y)-NH₂ byly syntetizovány na zakázku firmou AnaSpec Inc. (San Jose, Ka., USA). Čistota těchto peptidů byla vyšší než 95 % hmotn. Triciový plyn (97% (hmotn.)) byl získán od EG&G Mound, Miamisburg Ohio. Plyn byl potom naplněn a skladován v IN/US Systems Inc. Tris-orber. Scintilační směs MicroScint 20 byla získána od Packard Instrument Co.

Protokol pro ex-vivo agregaci destiček v plné krvi: Podávání léčiva a izolace krve

Opice, které byly při vědomí, byly nechány uklidnit 30 minut. Do brachiální žíly byl vložen jehlový katetr pro infuzi testovaných léčiv. Jiný jehlový katetr byl vložen do jiné brachiální nebo saénové žíly a použit pro získání vzorků krve. V těchto pokusech, v nichž byla sloučenina podávána pouze orálně, byl použit pouze jeden katetr. Referenční vzorek krve (1 až 2 ml) byl odebrán do vakuových zkumavek obsahujících trombinový inhibitor CVS 2139 (100 µg/0,1 ml solného roztoku) jako protisrážecí činidlo. Léčivo bylo pak podáváno intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Vzorky krve (1 ml) byly odebrány po 5, 10, 20 a 30 minutách během infuze a po 30, 60 a 90 minutách po ukončení infuze léčiva. Při PO pokusech byla zvířatům podána dávka léčiva použitím výživové žaludeční kanyly. Vzorky krve byly izolovány po 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300 a 360 minutách od podání dávky. Pro agregaci celé krve bylo použito 0,5 ml krve a dalších 0,5 ml krve bylo použito pro stanovení koncentrace léčiva nebo jeho metabolitů v plasmě. Agregace se provádí ihned po izolování vzorků krve, jak je popsáno níže.

Agregace celé krve

0,5ml vzorek krve se přidá k 0,5 ml solného roztoku a ohřeje se na 37 °C v agregometru celé krve Chronolog. Současně se impedanční elektroda ohřeje v solném roztoku na 37 °C. Vzorek krve s míchadélkem se umístí do jamky zahřívacího bloku, impedační elektroda se vloží do vzorku krve a nastartuje se software. Software

se nechá běžet tak dlouho, až se základní čára stabilizuje, potom se provede 20Ω kalibrační kontrola. 20Ω je rovno 4 blokům na grafice počítačového softwaru. Pipetou s upraveným objemem (5 až 25 μ l) se přidá agonista (haTRAP) a agregační křivka se zaznamenává po dobu 10 minut. Maximální agregace byla zaznamenána 6 minut po přidání agonisty.

In vitro postup agregace destiček

Studie agregace destiček byly prováděny způsobem podle Bednara a spol. (Bednar B., Condra C., Gould R. J. a Connolly T. M.: *Throm. Res.* **1995**, *77*, 453 až 463.). Krev byla získána od zdravých lidských subjektů, které nedostávaly aspirin po dobu alespoň 7 dnů, nabodnutím žíly použitím ACD jako antikoagulačního činidla. Plasma bohatá na destičky byla připravena odstředováním (100 x g) 15 minut při 15 °C. Destičky byly peletovány při 3000 x g a promyty dvakrát pufovaným solným roztokem obsahujícím 1mM EGTA a 20 μ g/ml apyrasy pro inhibování agregace. Agregace byla prováděna za teploty místnosti v pufovaném solném roztoku doplněném 0,2 mg/ml lidského fibrinogenu. Testovaná sloučenina a destičky byly předinkubovány na deskách s 96 jamkami s plochým dnem po dobu 60 minut. Agregace byla iniciována přidáním 0,3 μ M haTRAP nebo 0,1 jednotek/ml trombinu a směs byla rychle míchána míchadlem Lab Line Titer Plate Shaker (rychlost 7). Procento agregace bylo sledováno jako zvyšující se transmitance světla při 405 nm na čtečce desek Spetromax Plate Reader.

Protinádorový postup in vivo

Testy na modelu lidského karcinomu prsu u nahých myší byly prováděny podle postupu popsaného v S. Even-Ram a spol.: *Nature Medicine* **1988**, *4(8)*, 909 až 914.

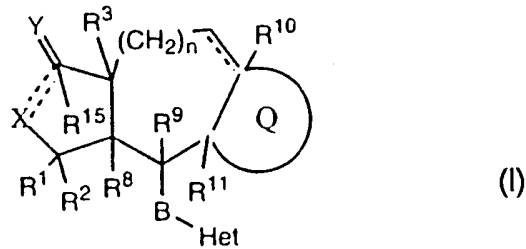
Použitím shora popsaných postupů testování, testu antagonisty trombinového receptoru in vivo, bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu mají hodnoty IC_{50} (tj.

koncentraci, při které byla pozorována 50% inhibice trombinového receptoru) v rozmezí od 4 do 2000 nM, při čemž výhodné sloučeniny mají hodnoty IC_{50} v rozmezí od 4 do 100 nM.

Při in vitro testu inhibice agregace destiček (PAI) bylo zjištěno, že testované sloučeniny mají hodnoty IC_{50} v rozmezí od 67 do 1000 nM. Při ex vivo PAI testu celé krve C. opic jedna sloučenina vykazovala 100% agregaci při 3 mpk (orálně v beta-hydroxypropylcyklodextrinu jako korozpouštědle) a další vykazovala 100% agregaci při 10 mpk (intravenozní infuse po dobu 30 minut v 5% (hmotn.) dextrose).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina obecného vzorce I



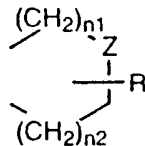
nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, při čemž

jednoduchá tečkovaná čára znamená případnou dvojnou vazbu,

dvojitá tečkovaná čára znamená případnou jednoduchou vazbu,

n znamená číslo 0 až 2,

Q znamená skupinu obecného vzorce



v němž n_1 a n_2 nezávisle na sobě znamenají číslo 0 až 2, nebo jestliže dvojná vazba není přítomna, Q znamená také napojený R-substituovaný aryl nebo R-substituovaný heteroaryl,

R znamená 1 až 3 substituenty nezávisle na sobě vybrané ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, atomu halogenu, hydroxy, aminové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-\text{COR}^{16}$, $-\text{COOR}^{17}$, $-\text{SOR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{COR}^{16a}$, $-\text{NR}^{16}\text{COOR}^{16a}$, $-\text{NR}^{16}\text{CONR}^4\text{R}^5$, fluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, difluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, hetero-

aryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylu a thioalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, difluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylu se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, arylu a thioalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 společně tvoří skupinu O=,

R^3 znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-SOR^{16}$, $-SO_2R^{17}$, $-C(O)OR^{17}$, $-C(O)NR^{18}R^{19}$, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu, fluor-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, difluor-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluor-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkenyl se 2 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl nebo thioalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

Het znamená mono-, bi- nebo tricyklickou heteroaromatickou skupinu s 5 až 14 atomy, která obsahuje 1 až 13 atomů uhlíku a 1 až 4 heteroatomy nezávisle na sobě vybrané ze skupiny sestávající z atomu dusíku, kyslíku a síry, při čemž atom dusíku může tvořit N-oxid nebo kvarterní skupinu s alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, při čemž Het je napojena na B atomem uhlíku tohoto kruhu a Het skupina je substituována 1 až 4 substituenty W nezávisle vybranými ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, difluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluor-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylu se 3 až 6 atomy uhlíku, heterocykloalkylu, heterocykloalkylu substituovaného alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylem se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, R^{21} -aryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^{21} -aryl-alkenylu se 2 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, heteroaryl-alkenylu se 2 až 6

atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, dihydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, thioalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenyloxyskupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, atomu halogenu, skupiny $-NR^4R^5$, $-CN$, $-OH$, $-COOR^{17}$, $-COR^{16}$, $-OSO_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CF_3$, alkylthioskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-C(O)NR^4R^5$, $-OCHR^6$ -fenylu, fenoxi-alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-NHCOR^{16}$, $-NHSO_2R^{16}$, bifenyly, skupiny $-OC(R^6)_2COOR^7$, $-OC(R^6)_2C(O)NR^4R^5$, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku substituované alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinou, hydroxylem, skupinou $COOR^{17}$, $-NHCOOR^{17}$, $-CONR^4R^5$, arylem, arylem substituovaným 1 až 3 substituenty nezávisle na sobě vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, skupiny $-CF_3$, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a skupiny $-COOR^{17}$, arylem, při čemž přilehlé atomy uhlíku tvoří kruh s methylenedioxykupinou, skupinou $-C(O)NR^4R^5$ a heteroarylem, R^{21} -arylu, arylu, při čemž přilehlé atomy uhlíku tvoří kruh s methylenedioxykupinou, heteroarylu, heteroarylu substituovaného 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-OCF_3$, $-NO_2$, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-CHO$ a fenylu, a heteroarylu, při čemž přilehlé atomy uhlíku tvoří kruh s alkylenovou skupinou se 3 až 5 atomy uhlíku nebo methylenedioxykupinou,

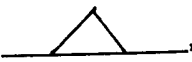
R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylu, benzylu a cykloalkylu se 3 až 6 atomy uhlíku, nebo R^4 a R^5 společně znamenají skupinu $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ nebo $-(CH_2)_2NR^7-(CH_2)_2-$ a tvoří kruh s atomem dusíku, na který jsou napojeny,

R^6 je nezávisle vybrán ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenylu,

R^7 znamená atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^8 , R^{10} a R^{11} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající ze skupiny R^1 a $-OR^1$ s tím, že jestliže je přítomna případná dvojná vazba, R^{10} není přítomen, a jestliže kruh Q je aromatický, R^{10} a R^{11} nejsou přítomny,

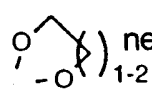
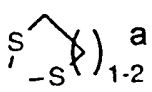
R^9 znamená atom vodíku, hydroxyl, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom halogenu nebo halogenalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

B znamená skupinu $-(CH_2)_{n_3}-$, $-CH_2-O-$, $-CH_2S-$, $-CH_2-NR^6-$, $-C(O)NR^6-$, $-NR^6C(O)-$, , cis nebo trans $-(CH_2)_{n_4}CR^{12}=CR^{12a}(CH_2)_{n_5}$ nebo $-(CH_2)_{n_4}C\equiv C(CH_2)_{n_5}-$, kde n_3 znamená číslo 0 až 5, n_4 a n_5 nezávisle znamenají číslo 0 až 2 a R^{12} a R^{12a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku a atomu halogenu,

X znamená skupinu $-O-$ nebo $-NR^6-$, jestliže dvojitá čárkovaná čára znamená jednoduchou vazbu nebo X znamená skupinu $-OH$ nebo $-NHR^{20}$, jestliže tato vazba není přítomna,

Y znamená skupinu $=O$, $=S$, (H,H) , (H,OH) nebo $(H, \text{alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku})$, jestliže dvojitá čárkovaná čára znamená jednoduchou vazbu, nebo jestliže tato vazba není přítomna, Y znamená skupinu $=O$, (H,H) , (H,OH) , (H,SH) nebo $(H, \text{alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku})$,

R^{15} není přítomna, jestliže dvojitá čárkovaná čára znamená jednoduchou vazbu, a znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu $-NR^{18}R^{19}$ nebo $-OR^{17}$, jestliže tato vazba není přítomna, nebo Y znamená

skupinu  nebo  a R^{15} znamená atom vodíku nebo alkyl s 1 až

6 atomy uhlíku,

R^{16} a R^{16a} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z nižšího alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylu nebo benzylu,

R^{17} , R^{18} a R^{19} jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylu a benzylu,

R^{20} znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, fenyl, benzyl, skupinu $-C(O)R^6$ nebo skupinu $-SO_2R^6$,

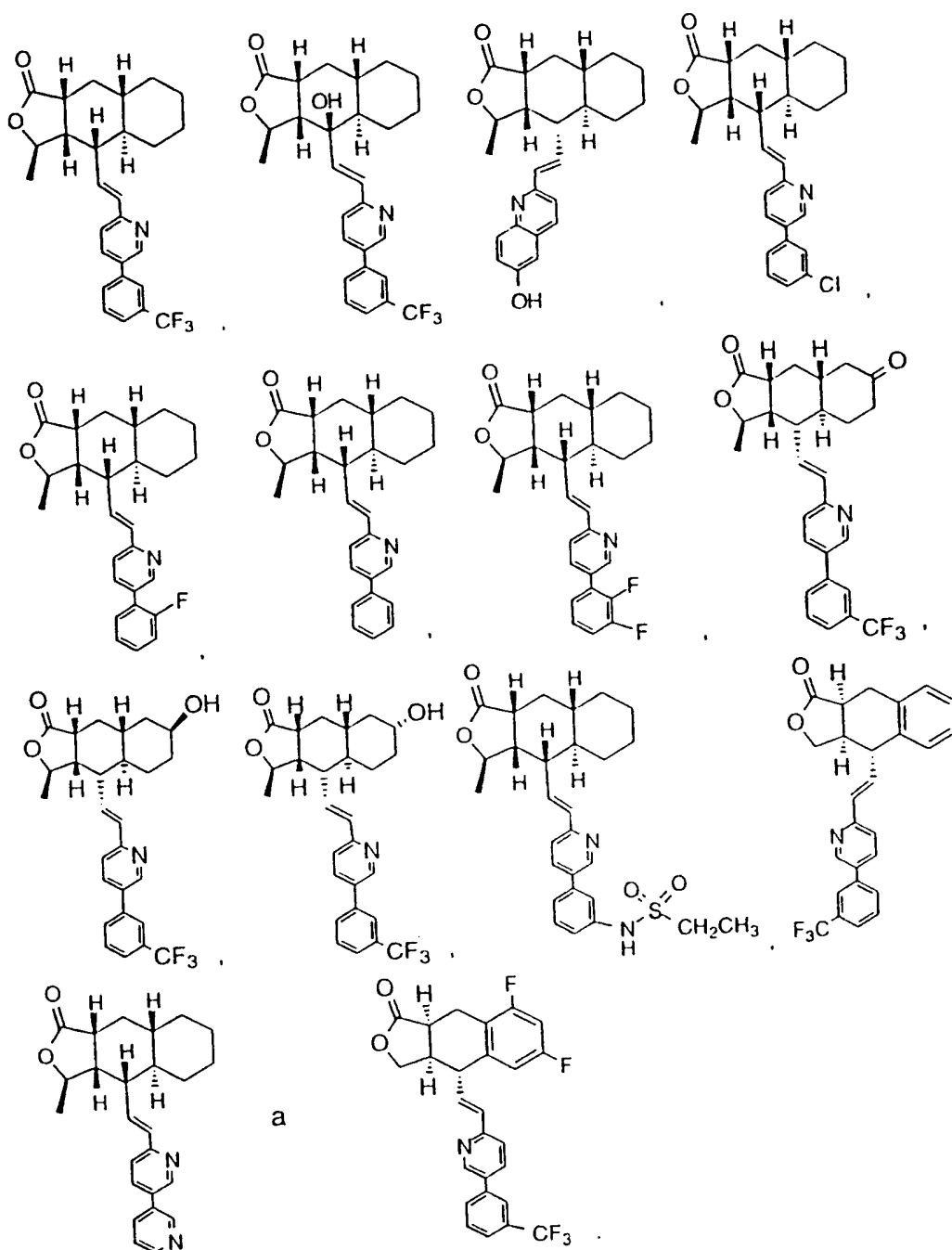
R^{21} znamená 1 až 3 substituenty nezávisle na sobě vybrané ze skupiny sestávající ze skupiny $-CF_3$, $-OCF_3$, atomu halogenu, skupiny $-NO_2$, alkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-aminoalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupiny $-COOR^{17}$, $-COR^{17}$, $-NHCOR^{16}$, $-NHSO_2R^{16}$ a $-NHSO_2CH_2CF_3$.

Z znamená skupinu $-CH_2-$, $-O-$, $-S(O)_{0-2}$, $-NR^{22}-$, $-C(O)-$, $-C(=NOR^{17})-$ nebo $-C(R^{13}R^{14})-$, při čemž R^{13} a R^{14} společně s atomem uhlíku, na který jsou napojeny, tvoří spirocykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo spiroheterocykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku obsahující 2 až 5 atomů uhlíku a 1 nebo 2 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, síru a dusíku, a

R^{22} znamená atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, fenylyl, benzyl, skupinu $-COR^{16}$ nebo skupinu $-CONR^{18}R^{19}$.

2. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle nároku 1, v němž n znamená číslo nula.
3. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle nároku 1 nebo 2, v němž dvojitá čárkovaná čára znamená jednoduchou vazbu, X znamená skupinu $-O-$ a Y znamená skupinu $=O$.
4. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, v němž R^2 i R^6 znamená atom vodíku, R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku a R^9 znamená atom vodíku, hydroxyl nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.
5. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, v němž R^1 znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku.

6. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, v němž Q znamená skupinou R substituovaný cyklohexyl nebo skupinou R substituovaný fenyl.
7. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, v němž R znamená atom vodíku, atom fluoru, hydroxyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu -COOR¹⁷.
8. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v němž B znamená skupinu -CH=CH-.
9. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, v němž Het znamená pyridyl, skupinou W substituovaný pyridyl, chinolyl nebo skupinou W substituovaný chinolyl.
10. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle nároku 9, v němž W znamená alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aryl, R²¹-aryl nebo heteroaryl.
11. Heterocyklickou skupinou substituovaná tricyklická sloučenina podle nároku 1, která je vybrána ze skupiny sestávající ze sloučenin vzorců



12. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.
13. Způsob inhibování trombinových receptorů, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání efektivního množství sloučeniny podle nároku 1 savci, který takové léčení potřebuje.

14. Způsob léčení trombózy, aterosklerózy, restenózy, hypertenze, anginy pectoris, arytmie, srdečního selhání, infarktu myokardu, glomerulonefritidy, trombotického infarktu, tromboembolytického infarktu, periferního vaskulárního onemocnění, zánětlivých onemocnění, cerebrální ischemie a rakoviny, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání efektivního množství sloučeniny podle nároku 1 savci, který takové léčení potřebuje.

Zastupuje: