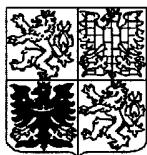


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 977

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1996 - 825**

(22) Přihlášeno: **19.03.1996**

(30) Právo přednosti:

21.03.1995 US 1995/408745

21.03.1995 US 1995/407822

(40) Zveřejněno: **16.10.1996**

(Věstník č. 10/1996)

(47) Uděleno: **23.01.2001**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/47

A 61 K 31/4709

A 61 P 13/08

A 61 P 35/04

(73) Majitel patentu:

**ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN,
US;**

(72) Původce vynálezu:

**Audia James Edmund, Indianapolis, IN, US;
Neubauer Blake Lee, Indianapolis, IN, US;**

(74) Zástupce:

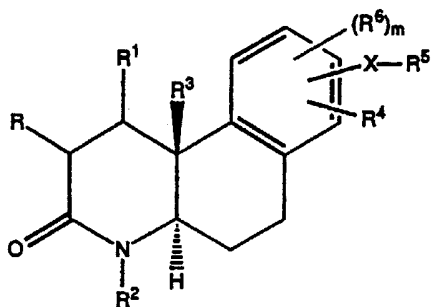
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Léčivo k prevenci vývoje rakoviny prostaty
nebo k prevenci nebo léčbě metastáz z rakoviny
prostaty do kostní hmoty**

(57) Anotace:

Řešení se týká použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu obecného vzorce I, ve kterém substituenty mají specifický význam, stejně jako (+)-(4aS)-(10bS)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin, pro přípravu léčiva k prevenci vývoje rakoviny prostaty nebo k prevenci nebo léčbě metastáz z rakoviny prostaty do kostní hmoty.



(I)

Léčivo k prevenci vývoje rakoviny prostaty nebo k prevenci nebo léčbě metastáz z rakoviny prostaty do kostní hmoty

5 Oblast techniky

Tento vynález se týká použití určitých benzo[f]chinolin-3-onových derivátů pro přípravu léčiva k prevenci vývoje rakoviny prostaty nebo k prevenci nebo léčbě metastáz z rakoviny prostaty do kostní hmoty. Vynález tím umožňuje metody prevence vývoje rakoviny prostaty a prevence a ošetřování metastáz této rakoviny do kostní hmoty.

Dosavadní stav techniky

15 Rakovina prostaty je po dlouhou dobu hlavní chorobou mužů a stává se běžnější a nebezpečnější se stárnutím populace. V současné době nejsou žádné účinné metody prevence nebo ošetřování rakoviny prostaty. Pokud je rakovina ve svém časném stavu závislé na hormonech, obecně je možné přistoupit k ošetření orchiektomií nebo chemickou kastrací a někdy podáváním androgen flutamidu. V pozdějším stádiu rakoviny prostaty se choroba stává nezávislou na hormonech a obvykle metastazuje do kostry. V tomto stádiu choroby se používá ozařování, aby se zmírnila
20 bolest a zpomalily metastázy v ozařované oblasti, ale nejsou žádné účinné metody, které by mohly dostat rakovinu prostaty do remise v tomto stádiu. Tak rakovina prostaty je nejen relativně obecné onemocnění, ale tato choroba odolává ošetřování, pokud již jednou přešlo do stadia nezávislého na hormonech.

25 Po určitou dobu je známo, že 5α -reduktáza (5AR) je důležitá ve fyziologickém mechanismu souvisejícím s testosteronem a 5α -dihydrotestosteronem. Je známo, že 5α -dihydrotestosteron je mimořádně účinný androgen a je známo nebo se předpokládá, že je zahrnut do mechanismu počáteční prostatické hyperplasie, příznaků holohlavosti mužů a rakoviny prostaty, kromě jiných
30 poruch a nemocí. Jeden inhibitor 5α -reduktázy, finasterid, je nyní schválen v USA a jiných zemích pro ošetřování počínající prostatické hyperplasie.

Nedávno bylo nalezeno, že existující alespoň dva isozymy 5α -reduktázy u člověka (Andersson a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 3640–3644 /1990/, Andersson a kol., Nature 354, 159–
35 191 /1991/). Tyto dva isozymy, obvykle označované jako typ I a typ II, projevují rozdíly ve svých biochemických vlastnostech, genetikách a farmakologii. Oba isozymy jsou nyní předmětem značného výzkumu a bylo zjištěno, že typ I více převládá v kůži na temeni hlavy a že typ II více převládá v prostatě.

40 V publikaci Evropského patentového úřadu č. 0 532 100 a v US patentu č. 5 239 075 vydaném dne 24. srpna 1993, původce Audia a kol. dobře popisuje sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce I, ve kterém $X-R^5$ a R^4 jsou nepřítomné a $(R^6)_m$ představuje určité skupiny, a stejně tak jako (+)-(4aS)-(10bS)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on (sloučenina A).

45 Syntéza sloučenin dále uvedeného obecného vzorce I, kde R^4 a $X-R^5$ jsou nepřítomny, je jasně vysvětlena na řadě příkladů v již zmíněném US patentu č. 5 239 075 a čtenář se odkazuje na tento patent.

50 Syntéza sloučenin dále uvedeného obecného vzorce I vyžaduje nejprve syntézu jádra. Tato syntéza je jako taková známá a vychází z řady syntetických způsobů přípravy meziproduktů dále uvedeného obecného vzorce II. Tento postup je obecně vysvětlen v evropském patentovém spisu č. 0 564 193.

Syntéza sloučenin dále uvedeného obecného vzorce I je v určité fázi závislá na získání výchozí látky dále uvedeného obecného vzorce VI, která se připravuje nejobvykleji modifikací způsobu známého z evropského patentového spisu č. 0 564 193.

- 5 Při syntéze může být nutné provést alkylaci jádra. US patent č. 5 239 075 uvádí takovou alkylaci, která spočívá v reakci, prováděné jako obvyklý stupeň procesu.

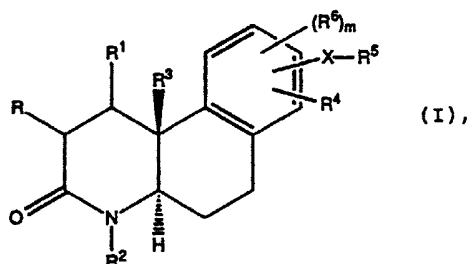
- 10 Syntéza sloučenin dále uvedeného obecného vzorce I je v určité fázi závislá na získání výchozí látky dále uvedeného obecného vzorce B. Také tyto látky byly již důkladně popsány a lze je získat obecnými způsoby uvedenými v US patentu č. 5 239 075.

- 15 Nyní bylo nalezeno, že typ I 5α -reduktázy je forma enzymu, který je aktivní při procesech, kterými se rakovina prostaty vyvíjí a metastazuje, zvláště v metastázách do kostní hmoty. Jak bude vysvětleno dále, nyní je možné poskytnout způsoby ošetřování a prevence rakoviny prostaty, které jsou účinné ve stádiu choroby nezávislém na hormonech, stejně jako ve stádiu choroby závislém na hormonech.

- 20 Nyní bylo s překvapením nalezeno, že sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce I jsou použitelné při prevenci vývoje rakoviny prostaty nebo při prevenci nebo léčbě metastáz z rakoviny prostaty do kostní hmoty.

Podstata vynálezu

- 25 Předmětem tohoto vynálezu je použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu obecného vzorce I



ve kterém

- 30 R a R^1 představují oba atom vodíku nebo jako kombinace tvoří vazbu,

R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

- 35 R^3 znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

bud'

- 40 R^4 a $X-R^5$ mají dále uvedené významy, $(R^6)_m$ je nepřítomen a R^3 nepředstavuje atom vodíku, nebo

$(R^6)_m$ má dále uvedené významy, R^4 a $X-R^5$ jsou nepřítomny a R^3 nepředstavuje ethyl,

- 45 R^4 a $X-R^5$ jsou vždy v jedné z poloh 7, 8 nebo 9,

R^4 představuje atom vodíku, atom halogenu, methyl nebo ethyl,

X představuje alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, vazbu, skupinu $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{Y}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CO}-$, $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-$ nebo $-\text{SO}_3-$, kde skupiny X, které nejsou symetrické, mohou být v libovolné orientaci,

Y představuje skupinu vzorce $-\text{S}-$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{NH}-$,

Z představuje skupinu vzorce $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

n znamená číslo od 0 do 3,

R^5 představuje fenyl, naftalenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, anthracenyl, acenaftalenyl, tiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, thiofenyl, fentanthrenyl, chinolyl, fluorenyl, isochinolyl, indanyl, benzopyranyl, indolyl, benzisochinolyl, benzindolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, chinoxalyl, benzoxazolyl, tetrazolyl, naftothiazolyl, chianazolyl, thiazolopyridyl, pyridazinochinazolyl, benzisothiazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, difenylmethyl nebo trifenylmethyl,

skupiny R^5 uvedené výše jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 skupinami, zvolenými ze souboru sestávajícího z atomů halogenu, trifluormethylu, trifluorethoxyskupiny, C_1-C_4 alkyly, trifluormethoxyskupiny, hydroxyskupiny, C_1-C_3 alkoxyskupiny, nitroskupiny, C_1-C_3 alkylthioskupiny, C_1-C_6 alkanoylu, fenylu, oxoskupiny, fenoxyskupiny, fenylthioskupiny, C_1-C_3 alkylsulfinyly, C_1-C_3 alkylsulfonyly, kyanoskupiny, aminoskupiny, C_1-C_3 alkylaminoskupiny, difenylmethylaminoskupiny, trifenylmethylaminoskupiny, benzyloxyskupiny, benzylthioskupiny, (mono-halogen, nitro nebo CF_3)benzyl(oxy nebo thio)skupiny, di(C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl nebo C_4-C_8 cykloalkylalkyl)aminoskupiny, (mono- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy nebo halogen)-(fenyl, fenoxo, fenylthio, fenylsulfonyl nebo fenoxysulfonyl)ové skupiny, C_2-C_6 alkanoylaminoskupiny, benzoylaminoskupiny, difenylmethylamino(C_1-C_3 alkyl)ové skupiny, aminokarbonylu, C_1-C_3 alkylaminokarbonylové skupiny, di(C_1-C_3 alkyl)aminokarbonylové skupiny, halogen- C_1-C_6 alkanoylu, aminosulfonylu, C_1-C_3 alkylaminosulfonylu, di(C_1-C_3 alkyl)aminosulfonylu, fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkyl)ové skupiny, (halogen, C_1-C_3 alkyl nebo C_1-C_3 alkoxy)fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkyl)ové skupiny, benzoylu nebo (amino, C_1-C_3 alkylamino nebo di(C_1-C_3 alkyl)amino)-(C_1-C_3 alkyl)ové skupiny,

nebo skupina R^5 popsaná výše je substituována morfolino(C_1-C_3 alkyl)ovou skupinou, fenyl(C_1-C_3 alkyl)piperidylovou skupinou, fenyl(C_1-C_3 alkyl)piperidylaminokarbonylovou skupinou, C_2-C_6 alkanoylaminothiofenylovou skupinou nebo (amino, C_1-C_3 alkylamino nebo di(C_1-C_3 alkyl)-amino)naftalenylsulfonylaminoskupinou,

nebo R^5 je perhalogenfenylová skupina,

nebo R^5 znamená terc.-butylkarboxamidoskupinu, thienopyridyl, indolyl, tetrahydrobenzindolyl nebo alkoxykarbonyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části,

m představuje číslo 1 nebo 2,

R^6 představuje atom vodíku, halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethyl, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, amidoskupinu, alkylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-\text{A}-\text{R}^7$,

kde A představuje alkýlenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenýlenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkýnylenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a

- 5 R⁷ představuje atom halogenu, hydroxyskupinu, trifluormethyl, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, amidoskupinu, alkylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminosulfonylovou skupinu nebo alkylaminosulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

(+)-(4aS)-(10bS)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli

- 15 pro přípravu léčiva k prevenci vývoje rakoviny prostaty nebo k prevenci nebo léčbě metastáz z rakoviny prostaty do kostní hmoty.

- 20 Výhodné provedení tohoto vynálezu zahrnuje použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu obecného vzorce I vymezeného výše pro přípravu léčiva k prevenci nebo léčbě rakoviny prostaty u pacienta.

- Výhodným provedením vynálezu je použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu obecného vzorce I vymezeného výše, při němž derivátem je

- 25 (-)-(4aR)-(10bR)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
 (+)-(4aR)-(10bR)-8-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
 8-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
 30 (+)-(4aR)-(10bR)-8,9-dichlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
 (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-fenylethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
 (+)-(4aR)-(10bR)-8-benzylthio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
 35 (+)-(4aS)-(10bS)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on nebo
 (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,

- 40 nebo farmaceuticky přijatelná sůl takového derivátu.

- Jiné výhodné provedení tohoto vynálezu zahrnuje použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu obecného vzorce I vymezeného výše pro přípravu léčiva k léčbě metastázového poškození kostní hmoty. Ještě jiné výhodné provedení tohoto vynálezu zahrnuje použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu obecného vzorce I vymezeného výše pro přípravu léčiva k prevenci metastáz do kostní hmoty u pacienta, který má rakovinu prostaty, která však dosud nemetastazuje do kostní hmoty.

- 50 V souvislosti se zde bezprostředně výše uvedeným použitím se jako zvláště výhodné ukazují deriváty, kterými jsou

(-)-(4aR)-(10bR)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,

(+)-(4aR)-(10bR)-8-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,

8-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,

5 (+)-(4aR)-(10bR)-8,9-dichlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,

(+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-fenylethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,

(+)-(4aR)-(10bR)-8-benzylthio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,

10 (+)-(4aS)-(10bS)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on nebo

(+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,

nebo farmaceuticky přijatelná sůl takového derivátu.

15

Dále se uvádí podrobný popis tohoto vynálezu v širších souvislostech.

V tomto patentovém spisu všechny teploty budou uváděny ve stupních celsia a veškeré údaje o koncentracích, procentech a dílech budou vyjádřeny hmotnostně, s výjimkou směsí rozpouštědel, které budou popsány v jednotkách objemových, pokud nebude uvedeno jinak.

20

Zde obsažené odkazy na sloučeniny obecného vzorce I zahrnují také farmaceuticky přijatelné soli takových sloučenin, pokud není uvedeno jinak.

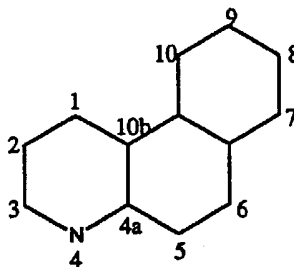
25

Sloučeniny

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I, kde $(R^6)_m$ je nepřítomen a $X-R^5$ a R^4 mají význam uvedený výše, nebyly dosud publikovány, a tak tato skupina sloučenin bude popsána úplně.

30

Různé polohy na benzo[f]chinolinovém kruhu se označují takto:



35

Vyžaduje se prostorová konfigurace skupiny R^3 v poloze 10b a atom vodíku v poloze 4a a způsob syntézy pro dosažení takové konfigurace budou znázorněny dále. Čtenář by měl vzít v úvahu, že většina sloučenin se může vyskytovat ve dvou stereochemických formách nebo i v jejich větším počtu, v závislosti na povaze skupiny R^5 , a že všechny stereochemické formy jsou zahrnuty do tohoto vynálezu. V některých sloučeninách vyrobených nebo popsaných dále, se jednotlivé enantiomery připravují v čisté formě a podle nomenklatury se rozeznávají jako (+) nebo (-). V jiných případech se vyrábějí směsi enantiomerů.

40

Sloučeniny, ve kterých R^4 a $X-R^5$ jsou nepřítomny

Tyto sloučeniny, stejně jako sloučenina A, jsou známy z dosavadního stavu techniky. Proto je zde uvedeno pouze nezbytné pojednání o některých takových sloučeninách, které jsou zvláště výhodné podle tohoto vynálezu.

Výhodná skupina takových sloučenin zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I, kde R a R^1 jsou atomy vodíku, R^6 znamená atom halogenu, trifluormethyl, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo $-A-R^7$, kde A znamená alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R^7 představuje alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části.

Výhodnější skupina takových sloučenin zahrnuje sloučeniny, kde R^2 znamená atom vodíku nebo methyl, R a R^1 jsou atomy vodíku, R^6 znamená atom halogenu, trifluormethyl nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.

Obzvláště výhodné takové sloučeniny jsou:

(-)-(4aR)-(10bR)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
 (+)-(4aR)-(10bR)-8-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
 8-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on a
 (+)-(4aR)-(10bR)-8,9-dichlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on.

Sloučeniny, ve kterých $(R^6)_m$ je nepřítomen

Skupiny R^4 a $X-R^5$ mohou se vyskytovat v některé z poloh 7, 8 a 9.

Dále se uvádí podrobnější vysvětlení významů jednotlivých substituentů.

Výraz „halogen“ zahrnuje atom chloru, bromu a fluoru.

Různé alkylové skupiny, jako alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku a podobně, zahrnují skupiny, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, terc.-butyl, butyl a isobutyl. Pokud také skupiny se váží v jiných polohách molekuly, jsou bivalentní a umístění vazby bude uvedeno v chemickém názvu.

Alkenylové a alkinylové skupiny tvoří spojovací skupiny, které jsou bivalentní a jsou vázány ke dvěma jiným skupinám. Například alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku zahrnuje 2-propenyl, 3-butenyl a 2-butenyl, a alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku zahrnuje ethinyl, 2-propinyl, 2-butinyl a iso-2-butinyl.

Alkanoylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkanoylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku zahrnují takové skupiny, jako je formyl, acetyl, propionyl, isobutyryl, 2-ethylpropionyl a hexanoyl. Cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku zahrnuje cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Cykloalkylalkylová skupina se 4 až 8 atomy uhlíku zahrnuje například cyklopropylmethyl, cyklohexylethyl, cyklobutylbutyl a cyklohexylmethyl.

Výrazy alkoxykupina s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, benzylthioskupina, fenoxyskupina a alkylaminoskupina s 1 až 3 atomy uhlíku se vztahují k uvedené alkylové, benzylové nebo podobné skupině vázané na atom kyslíku, atom síry, sulfonylovou skupinu nebo aminoskupinu, jak se ukazuje v tom kterém případě.

Výrazy jako halogenalkanoylová skupina a 1 až 6 atomy uhlíku, halogenfenyl nebo alkylfenylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části se vztahuje k jednotlivé základní skupině, která je substituována 1, 2 nebo 3 atomy halogenu nebo alkylovými skupinami s 1 až 3 atomy uhlíku, jak může být popsáno v jednotlivých případech.

Výraz perhalogenfenylová skupina se vztahuje k fenylové skupině, která je plně substituována ve všech dostupných polohách atomy halogenu.

Sloučeniny obecného vzorce I vždy mají benzo[f]chinolinové jádro na fenylovém kruhu, který je substituován cyklickou skupinou, často arylcyklickou skupinou, která je vázána k benzochinolinu přes spojovník X, kterým v řadě případů může být jednoduchá vazba. Skupiny R^5 mohou být substituovány dalšími organickými skupinami, a mohou nést až tři z uvedených substituujících skupin. Substituenty ve větším počtu mohou být stejné, jako například u 2,3,5-trifluorfenylu, nebo mohou být rozdílné, jako například v případě 3,5-bis(terc.-butyl)-4-hydroxyfenylu. Jednotlivě pojmenované sloučeniny, které se uvádějí dále, budou blíže ilustrovat předpokládané substituenty X, R^5 a substituující skupiny.

Skupiny X, které nejsou symetrické, mohou být v libovolné orientaci v molekule, například atom Z skupiny vzorce $-Z-(CH_2)_n-$ může být v sousedství buď k R^5 nebo fenylového kruhu jádra obecného vzorce I.

Cyklické skupiny R^5 mohou mít jakoukoli orientaci, která je dovolena. Například se uvažují dále uvedené přípustné zvláštní skupiny R^5 :

fenyl, 2-chinolyl, 4-chinolyl, 7-chinolyl, 1-isochinolyl, 3-isochinolyl, 8-isochinolyl, 2-chinoxalinylyl, 5-chinoxalinylyl, 7-chinoxalinylyl, 2-benzothiazolyl, 4-benzothiazolyl, 6-benzothiazolyl, 7-1H-indazolyl, 3-1H-indazolyl, 5-2H-indazolyl, 2-2H-indazolyl, 7-2H-indazolyl, 4-3H-indazolyl, 3-3H-indazolyl, 1-indolyl, 3-indolyl, 3-2H-indolyl, 2-3H-indolyl, 6-2H-indolyl, 4-3H-indolyl, 2-benzoxazolyl, 5-benzoxazolyl, 3-1,2-benzisothiazolyl, 5-1,2-benzisothiazolyl, 7-2,1-benzisothiazolyl, 4-2,1-benzisothiazolyl, 2-pyridyl, 4-pyridyl, 3-pyridazinylyl, 5-pyridazinylyl, 2-pyrazinylyl, 5-pyrazinylyl, 2-nafto[2,3-d]thiazolyl, 8-nafto[2,3-d]thiazolyl, 6-nafto[2,3-d]thiazolyl, 1-nafto[2,1-d]thiazolyl, 5-nafto[2,1-d]thiazolyl, 2-nafto[1,2-d]thiazolyl, 6-nafto[1,2-d]thiazolyl, 1-naftalenyl, 2-naftalenyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 1-anthracenyl, 10-anthracenyl, 6-anthracenyl, 1-fenanthrenyl, 4-fenanthrenyl, 9-fenanthrenyl, 1-3H-fluorenyl, 3-3H-fluorenyl, 9-3H-fluorenyl, 1-fluorenyl, 5-fluorenyl, 1-acenaftalenyl, 5-acenaftalenyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 2-benzimidazolyl, 6-benzimidazolyl, 1-indanyl, 4-indanyl, 3-2H-1-benzopyranyl, 7-2H-1-benzopyranyl, 2-chromanyl, 5-chromanyl, 4-4H-1H-benzopyranyl, 8-4H-1-benzopyranyl, 3-5H-1-benzopyranyl, 5-5H-1-benzopyranyl, 1-benz[g]isochinolyl, 5-benz[g]isochinolyl, 8-benz[g]isochinolyl, 4-benz[h]isochinolyl, 10-benz[h]isochinolyl, 2-benz[f]isochinolyl, 6-benz[f]isochinolyl, 3-1H-benz[de]isochinolyl, 9-1H-benz[de]isochinolyl, 4-4H-benz[de]isochinolyl, 6-4H-benz[de]isochinolyl, 1-1H-benz[f]indolyl, 4-1H-benz[f]indolyl, 2-3H-benz[f]indolyl, 7-3H-benz[f]indolyl, 2-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 1-3H-karbazolyl, 5-3H-karbazolyl, 3-4aH-karbazolyl, 4a-4aH-karbazolyl, 2-8aH-karbazolyl, 7-8aH-karbazolyl, 8-karbazolyl, 4-karbazolyl, 2-1H-benz[g]indolyl, 6-1H-benz[g]indolyl, 3-3H-benz[g]indolyl, 9-3H-benz[g]indolyl, 1-1H-benz[e]indolyl, 5-1H-benz[e]indolyl, 3-3H-benz[e]indolyl, 7-3H-benz[e]indolyl, 2-benz[cd]indolyl, 5-benz[cd]indolyl, 2-1-benzothiofenyl, 5-1-benzothiofenyl, 1-2-benzothiofenyl, 7-2-benzothiofenyl, 5-1H-tetrazolyl, 1-1H-tetrazolyl, 5-2H-tetrazolyl, 2-chinazolinyl, 6-chinazolinyl, 2-thiazolo[4,5-b]pyridyl, 6-thiazolo[4,5-b]pyridyl, 7-thiazolo[4,5-b]pyridyl, 4-thiazolo[4,5-c]pyridyl, 6-thiazolo[4,5-c]pyridyl, 3-5H-thiazolo[3,2-a]pyridyl, 8-5H-thiazolo[3,2-a]pyridyl, 2-7H-thiazolo[3,2-a]pyridyl, 7-7H-thiazolo[3,2-a]pyridyl, 3-3H-thiazolo[3,4-a]pyridyl, 5-3H-thiazolo[3,4-a]pyridyl, 10-10H-pyridazino[3,2-b]chinazolinyl, 4-10H-pyridazino[3,2-b]chinazolinyl, 8-10H-pyridazino[3,2-b]chinazolinyl, 3-

3H-1,2-benzodioxolyl, 5-3H-1,2-benzodioxolyl, 2-1,3-benzodioxolyl, 7-1,2-benzodioxolyl, 2-1,4-benzodioxolyl a 6-1,4-benzodioxolyl.

Vázací skupiny X zahrnují vedle alkylových, alkenylových a alkinylových skupin například dále uvedené příklady. Skupiny jsou jmenovány jak se ukazují v generické formě, ale je třeba vzít v úvahu, že skupiny mohou být orientovány v libovolném směru:

acetylthioskupina, sulfinyl, sulfonyl, oxykarbonyl, propoxykarbonyl, methylthiokarbonyl, butyrylamínoskupina, propionyloxyskupina, ethylaminokarbonyl, karbonyl, oxyskupina, thioskupina, methoxyskupina, propylthioskupina, vazba a oxysulfonyl.

Cyklické skupiny R^5 mohou být substituovány obměnou skupin tvořících substituenty, které jsou uvedeny obecně u obecného vzorce I. Aby se zajistilo, že čtenář zcela porozumí povaze těchto substituentů, jejich reprezentativní skupiny se budou jmenovat dále:

chlor, brom, fluor, trifluormethyl, methyl, isopropyl, sek.-butyl, trifluormethoxyskupina, hydroxyskupina, methoxyskupina, isopropoxyskupina, nitroskupina, methylthioskupina, ethylthioskupina, formyl, acetyl, propionyl, pentanoyl, 2,2-dimethylbutyryl, fenyl, oxoskupina, fenoxyskupina, fenylthioskupina, methylsulfinyl, propylsulfinyl, ethylsulfonyl, isopropylsulfonyl, kyanoskupina, aminoskupina, methylaminoskupina, propylaminoskupina, difenylmethylaminoskupina, trifenylmethylaminoskupina, benzyloxyskupina, benzylthioskupina, 3-chlorbenzyloxyskupina, 4-fluorbenzylthioskupina, 2-nitrobenzyloxyskupina, 3-trifluormethylbenzylthioskupina, dimethylaminoskupina, diethylaminoskupina, di(isopropyl)aminoskupina, bis(cyklopropyl)aminoskupina, bis(cyklohexyl)aminoskupina, methyl(cyklohexyl)aminoskupina, bis(cyklohexylmethyl)aminoskupina, propyl(cyklopentylethyl)aminoskupina, cyklopentyl(cyklopropylpropyl)aminoskupina, 3-methylfenyl, 2-propylfenoxyskupina, 4-ethylfenylthioskupina, 3-isopropylfenylsulfonyl, 4-methoxyfenyl, 2-ethoxyfenoxysulfonyl, 3-ethoxyfenylthioskupina, 4-chlorfenyl, 4-bromfenylthioskupina, 3-fluorfenoxysulfonyl, acetylaminoskupina, propionylaminoskupina, pentanoylaminoskupina, 2-ethylpropionylaminoskupina, benzoylaminoskupina, difenylmethylaminomethyl, 3-(difenylmethylamino)propyl, aminokarbonyl, methylaminokarbonyl, isopropylaminokarbonyl, dimethylaminokarbonyl, ethyl(isopropyl)aminokarbonyl, chloracetyl, 3-brompropionyl, 4,4,4-trifluorbutyryl, 3-chlor-2-methylbutyryl, 3,4-dichlorhexanoyl, aminosulfonyl, methylaminosulfonyl, isopropylaminosulfonyl, diethylaminosulfonyl, methyl(propyl)aminosulfonyl, fenoxymethyl, 2-fenylthioethyl, 2-fenoxypropyl, 3-chlorfenylthiomethyl, 2-(3,4-difluorfenoxy)ethyl, 2-(2-methoxy-4-propylfenoxy)ethyl, 3-(3,5-diethoxyfenoxy)propyl, 3-(4-chlor-3-ethoxyfenylthio)propyl, 2,6-dichlor-4-propylfenylthiomethyl, benzoyl, aminomethyl, 2-aminoisopropyl, methylaminomethyl, 2-ethylaminoethyl, 3-(ethylamino)propyl, dimethylaminomethyl, ethyl(isopropyl)aminomethyl, 3-/ethyl(propyl)amino/propyl, morfolinylmethyl, 2-morfolinylpropyl, 3-fenylmethyl-1-piperidyl, 4-(2-fenylpropyl)-1-piperidyl, 2-fenylmethyl-1-piperidylaminokarbonyl, 4-(3-fenylpropyl)-1-piperidylaminokarbonyl, 3-acetylamino-5-thiofenyl, 2-hexanoylamino-4-thiofenyl, 3-butyrylamino-4-thiofenyl, 8-amino-2-naftalenylsulfonylamínoskupina, 2-methylamino-1-naftalenylsulfonylamínoskupina, 5-isopropylamino-2-naftalenylsulfonylamínoskupina, 4-dimethylamino-2-naftalenylsulfonylamínoskupina, 3-methyl(propyl)amino-1-naftalenylsulfonylamínoskupina, perfluorfenyl a perbromfenyl.

I když všechny ze sloučenin popsaných obecným vzorcem I jsou důležité z hlediska tohoto vynálezu, určité skupiny z těchto sloučenin tvoří výhodné znaky tohoto vynálezu. Dále uvedený přehled obsahuje řadu takových výhodných skupin sloučenin, ve kterých $(R^6)_m$ není přítomen, přičemž použití každé z nich tvoří výhodný znak tohoto vynálezu. Je třeba vzít v úvahu, že čtenář může kombinovat skupiny výhodných znaků zapsaných dále, k dosažení dalších znaků, které jsou výhodné z více limitovaného nebo úplnějšího hlediska.

- a) R a R^1 znamenají vždy atom vodíku,
b) R^3 představuje methyl,

- c) R^2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,
- d) R^2 představuje alkylovou skupinu 1 nebo 2 atomy uhlíku,
- e) R^2 představuje methyl,
- f) R^2 představuje methyl nebo atom vodíku,
- 5 g) R^4 představuje atom vodíku,
- h) R^4 představuje atom vodíku, atom halogenu nebo methyl,
- i) X představuje alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu,
- j) X představuje vazbu
- k) X představuje vazbu nebo atom síry,
- 10 l) X představuje skupinu vzorce $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ nebo $-\text{SO}_3-$,
- m) X představuje skupinu vzorce $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CO}-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-$,
- n) X představuje skupinu vzorce $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-$, alkylovou skupinu nebo $-\text{CO}-$,
- o) X představuje vazbu, skupinu vzorce $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-$, alkylovou skupinu nebo $-\text{CO}-$,
- p) X představuje atom síry,
- 15 q) Y představuje skupinu vzorce $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,
- r) Y představuje skupinu vzorce $-\text{NH}-$,
- s) n znamená 0 nebo 1,
- t) n znamená 2 nebo 3,
- u) n znamená 0,
- 20 v) Z představuje skupinu vzorce $-\text{S}-$,
- w) R^5 představuje fenyl nebo naftalenyl,
- x) R^5 představuje pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl nebo pyrimidinyl,
- y) R^5 znamená anthracenyl, fenanthracenyl, fluorenyl nebo acenaftalenyl,
- z) R^5 představuje thiazolyl, thiofenyl nebo tetrazolyl,
- 25 aa) R^5 představuje benzimidazolyl, indanyl, indolyl nebo indazolyl,
- ab) R^5 představuje chinolyl, isochinolyl, chinoxalinylny nebo chinazolinylny,
- ac) R^5 představuje benzopyranyl, benzothiazolyl, benzothiofenyl nebo benzisothiazolyl,
- ad) R^5 představuje benzothiazolyl,
- 30 ae) R^5 představuje benzoxazolyl, benzodioxolyl nebo benzodioxinylny,
- af) R^5 představuje benzisochinolyl, benzindolyl, naftothiazolyl, thiazolopyridyl nebo pyridazinochinazolinylny
- a
- 35 ag) R^5 představuje difenylmethyl nebo trifenylmethyl.

Další výhodné skupiny sloučenin jsou také důležité při použití podle tohoto vynálezu. Obzvláště výhodná skupina sloučenin zahrnuje sloučeniny, kde R^2 představuje methyl nebo atom vodíku, zvláště methyl, X představuje vazbu, methylthioskupinu, atom síry nebo ethylovou nebo ethenylovou skupinu, obzvláště vazbu nebo atom síry, R^5 představuje fenyl, naftalenyl, isochinolyl, indolyl, benzothiazolyl, pyridyl, indazolyl, thiazolonaftalenyl, chinolyl nebo dimethylfenyl, a skupina R^5 je nesubstituována nebo substituována 1 až 3 skupinami, zvláště 1 skupinou, přičemž skupiny jsou vybrány ze souboru sestávajícího z atomu halogenu, trifluormethoxyskupiny, trifluorethoxyskupiny, trifluormethylu, alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, methoxyskupiny, nitroskupiny, fenylu, toluensulfonylu a pivaloylaminoskupiny.

- Další výhodná skupina sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny, které jsou popsány v odstavci bezprostředně výše, a kromě toho sloučeniny, kde X představuje propyl, aminokarbonylmethyl, methoxykarbonyl a oxykarbonyl, R⁵ představuje thiofenyl, fluorenyl, indanyl, chinoxaliny, pyridaziny, thiazolopyridyl a benzoisochinolyl a skupina R⁵ je nesubstituována nebo substituována 1 až 3 skupinami, obzvláště 1 skupinou, přičemž skupiny jsou vybrány ze souboru sestávajícího z hydroxyskupiny, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, oxoskupiny, benzyloxyskupiny, fenoxymethylu a benzylpiperidylu.
- 10 Jak je popsáno u sloučenin obecného vzorce I, vynález také zahrnuje farmaceuticky přijatelné soli sloučenin definovaných výše uvedeným obecným vzorcem. Třebaže jsou sloučeniny podle vynálezu obecně neutrální, zvláštní sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou mít dostatečně kyselé, dostatečně bazické nebo obě funkční skupiny, a proto reagují s libovolnou z řady netoxických anorganických bází a netoxických anorganických a organických kyselin, aby vytvořily
- 15 farmaceuticky přijatelnou sůl. Kyseliny obecně používané pro přípravu adičních solí s kyselinami jsou anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a podobně, a organické kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina oxalová, kyselina p-bromfenylsulfonová, kyselina uhličitá, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina octová a podobně. Příklady takových farmaceuticky přijatelných solí jsou také sulfát, pyrosulfát,
- 20 hydrogensulfát, sulfit, hydrogensulfit, fosfát, monohydrogenfosfát, dihydrogenfosfát, metafosfát, pyrofosfát, chlorid, bromid, jodid, acetát, propionát, dekanóat, kaprylát, akrylát, formiát, isobutyryát, kaproát, heptanoát, propiolát, oxalát, malonát, sukcinát, suberát, sebakát, fumarát, maleát, butin-1,4-dioát, hexin-1,6-dioát, benzoát, chlorbenzoát, methylbenzoát, dinitrobenzoát, hydroxybenzoát, methoxybenzoát, ftalát, sulfonát, xylensulfonát, fenylacetát, fenylpropionát, fenylbutyrát, citrát, laktát, τ -hydroxybutyrát, glykolát, tartrát, methansulfonát, propansulfonát, naftalen-1-sulfonát, naftalen-2-sulfonát, mandolát a podobně. Výhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami jsou soli vytvořené s minerálními kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková a kyselina bromovodíková, a soli vytvořené s organickými
- 25 kyselinami, jako je kyselina maleinová a kyselina methansulfonová.

- Adiční soli s bázemi zahrnují soli odvozené od netoxických anorganických bází, jako jsou hydroxidy, uhličitany nebo hydrogenuhličitany amonné, alkalických kovů nebo alkalických zemin a podobné sloučeniny. Takové báze vhodné pro přípravu solí podle tohoto vynálezu tak
- 35 zahrnují hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid amonný a uhličitán draselný. Draselné a sodné soli jsou zvláště výhodné.

- Tak skupiny R⁴ a X-R⁵ zahrnují řadu substitucí, z nichž každá může být umístěna v poloze 7, 8 nebo 9 jádra obecného vzorce I. Všechny takové substituenty jsou snadno srozumitelné chemikovi, ale řada z příslušných uspořádání substituentů bude zmíněna kvůli libovolnému čtenáři:
- 40

- 8-(6-fenoxysulfonyl-4-chinolylthio)skupina,
 7-chlor-8-(3-chlormethyl-7-chinolylthio)skupina,
 7-2-(3-fenoxy-6-isochinolylaminokarbonyl)ethyl/ová skupina,
 45 9-fluor-7-(1-methoxykarbonyl-4-isochinolylmethyl)ová skupina,
 8-3-(5-brom-terc.-butyl-3-chinoxaliny)propyl/ová skupina,
 8-fluor-7-3-(8-butylthio-2-chinoxaliny)3-propinyl/ová skupina,
 7-(3-fenyl-1,2-benzisothiazol-5-ylkarbonyl)ová skupina,
 8-brom-9-(5-hexyloxysulfonylbenzoxazol-2-ylthio)skupina,
 50 9-methyl-7-(6-trifluormethyl-2,1-benzisothiazol-3-yl)ová skupina,
 7-(3-isopropoxykarbonylaminopyridyl-2-ylmethyl)ová skupina,
 9-chlor-8-(7-hydroxy-benzothiazolylthio)skupina,

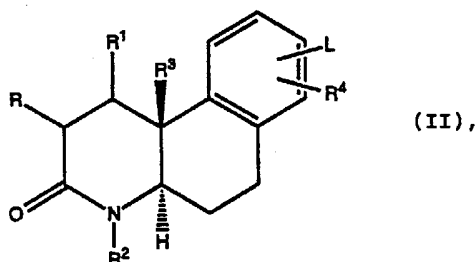
- 7-(4-isopentyloxykarbonyl-1H-indazol-4-yloxy)skupina,
 7-ethyl-9-[3-/6-(2-ethyl-5-methylfenoxysulfonyl)-1H-indazol-3-yl/-2-propinyl]ová skupina,
 9-/2(6-ethoxykarbonyl-2H-indazol-2-yloxy)ethyl/ová skupina,
 8-/2-(3-fluor-2H-indazol-6-yl)ethoxy/ová skupina,
 5 9-chlor-7-(3-trifluormethoxy-3H-indazol-4-ylthiokarbonylmethyl)ová skupina,
 7-[2-/5-propoxy-4-(4-fluorfenoxy)-3H-indazol-7-ylthio/ethyl]ová skupina,
 8-ethyl-7-[4-/4-(3-chlorfenoxysulfonyl)-2-indolyl/butyl]ová skupina,
 8-[3-/7-methoxy-4-(2,3-dichlorpropoxykarbonylamino)-2-indolyloxy]propylová skupina,
 7-[2-/5-(4-fluor-3-methylfenoxysulfonyl)-2H-indol-4-yl/ethylkarbonylthio]skupina
 10 a 8-methyl-7-[3-/6-chlor-2-(3-chlor-5-ethylfenoxyethyl)-2H-indol-3-yl/2-butinyl]ová skupina.

Syntéza

- 15 Syntéza sloučenin, kde R^4 a $X-R^5$ jsou nepřítomny, je známa z dosavadního stavu techniky.

- Syntéza sloučenin obecného vzorce I, ve kterém $(R^6)_m$ je nepřítomen, se může provádět různými způsoby, v závislosti z velké části na identitě skupiny $-X-R^5$. Často je velmi výhodné vytvořit
 20 benzo[f]chinolinové jádro bez skupiny $-X-R^5$ a zavést tuto skupinu v odděleném stupni, za předpokladu konvergentní syntézy. V takovém případě skupina $-X-R^5$ ve sloučenině obecného vzorce I se nahradí odštěpitelnou skupinou, výhodně atomem bromu, pokud se připravuje benzo[f]chinolinové jádro. Protože skupina R^4 jádra je malá, může být na svém místě během syntézy. Tak důležitým meziproduktem je dále uvedená sloučenina obecného vzorce II

25



ve kterém

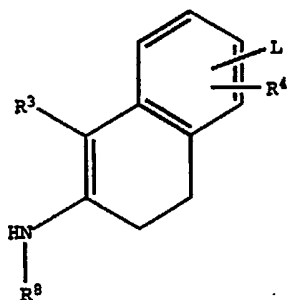
- 30 L představuje odštěpitelnou skupinu, výhodně atom bromu a

R , R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají význam uvedený výše.

- 35 Syntéza jádra

Řadu syntetických způsobů přípravy meziproduktů obecného vzorce II je známa z dosavadního stavu techniky.

- 40 Výhodným způsobem přípravy meziproduktů obecného vzorce II, ve kterém $(R^6)_m$ je nepřítomen, je heteroanulace, která se provádí reakcí enaminu obecného vzorce III



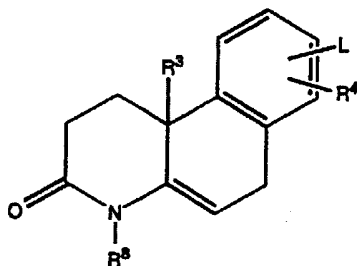
(III),

ve kterém

- 5 L, R³, R⁴ a R⁸ mají význam uvedený výše,

s aktivovaným akrylátem, obzvláště s akryloylchloridem, anhydridem kyseliny akrylové, akryloyltoluensulfonátem nebo methansulfonátem. Skupina R⁸ ve výše uvedeném meziprojektu je chirálně směřující skupina, za účelem dosažení správného enantiomeru z meziprojektu
 10 obecného vzorce III. Nejvýhodnější skupinou R⁸ je (R)-(+)-1-fenylethyl.

Produktem právě popsané heteroanulace je sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

15

ve kterém

L, R³, R⁴ a R⁸ mají význam uvedený výše,

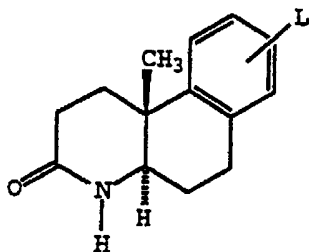
- 20 a dvojná vazba v polohách 4a,5 se musí redukovat ve druhém stupni. Redukce se snadno provádí za mírných podmínek chemickými redukčními činidly, jako jsou borhydráty. Výhodný je kyanborhydrát a redukce se může provádět například v kyselině mravenčí za podmínek okolí. Obvykleji se redukční stupeň může kombinovat s odstraněním skupiny R⁸, reakcí s kyselinou
 25 trifluoroctovou v reakčním prostředí obsahujícím nebo sestávajícím z triethylsilanu, za sníženého tlaku v rozmezí od přibližně -40 do 0 °C.

Výše uvedená heteroanulace se provádí za mírných podmínek procesu. Ve většině případů bude zjištěno, že vynikající výtěžky se dosáhnou v krátkém časovém období za teplot v rozmezí odpovídajícím teplotě okolí. Například se mohou používat teploty od přibližně 0 do zhruba
 30 150 °C. Uspokojivé jsou reakční doby v rozmezí od několika minut do několika hodin. Výhodné reakční teploty jsou v rozmezí od přibližně -20 °C do přibližně teploty místnosti a nejvýhodněji se reakční složky nechají slučovat při velmi nízkých teplotách, v rozmezí od -20 do -80 °C, přičemž reakční směs se nechá pomalu ohřát na teploty místnosti, zatímco stále probíhá reakce. Reakční směs může být dvoufázová, tvořená směsí obvyklého organického rozpouštědla a vodného
 35 roztoku mírné báze. Například se mezi rozpouštědla mohou zahrnout halogenalkany, ethery, včetně tetrahydrofuranu a nitrily, včetně acetonitrilu. Výhodné mírné báze jsou uhličitany a hydrogenuhličitany alkalických kovů, přičemž se mohou používat bazičtější reakční činidla, jako jsou hydroxidy kovů alkalických zemin a podobně, avšak přednost se obvykle dává hydrogenuhličitanům.

Způsob přípravy jádra v jedné reakční nádobě

5 Zvláště výhodný způsob syntézy klíčového meziproduktu obecného vzorce II probíhá podle dále uvedeného schématu.

Meziprodukt obecného vzorce V



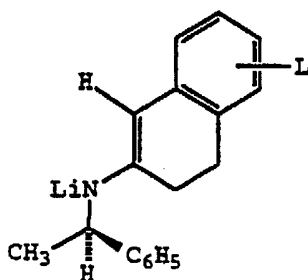
(V),

10

ve kterém

L znamená atom bromu, a je umístěn v poloze 7, 8 nebo 9,

15 se vyrábí reakcí sloučeniny obecného vzorce VI



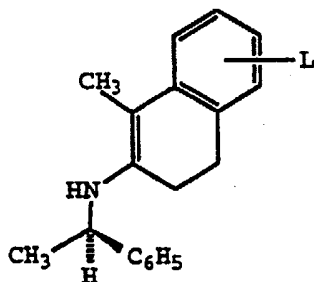
(VI),

20

ve kterém

L má význam uvedený výše,

s methyljodidem v etheru jako rozpouštědlo, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VII



(VII),

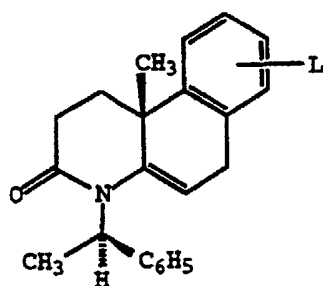
25

ve kterém

L má význam uvedený výše,

30

přičemž anhydrid kyseliny akrylové nebo akryloylchlorid se nechá sloučit se sloučeninou obecného vzorce VII za vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII



(VIII),

ve kterém

5

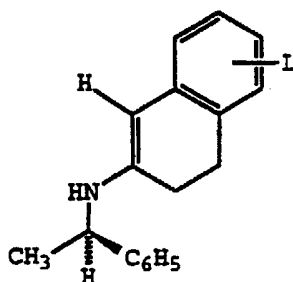
L má význam uvedený výše,

reakce se přeruší působením hydrogenuhličitanu sodného, organický roztok obsahující sloučeninu obecného vzorce VIII se odpaří a odparek obsahující sloučeninu obecného vzorce VIII se nechá sloučit s trialkylsilanem a kyselinou trifluoroctovou v nepřítomnosti rozpouštědla, aby se připravila sloučenina obecného vzorce V.

10

Příprava výchozí látky obecného vzorce VI je založena na modifikaci způsobu známého z dosavadního stavu techniky. Substituovaný 2-tetralon, který má požadovaný substituent L na nenasyceném kruhu, se nechá reagovat s (R)-(+)-fenethylaminem za vzniku meziprojektu obecného vzorce

15



20 ve kterém

L má význam uvedený výše.

Reakce se obvykle provádí za zvýšené teploty, obzvláště varem pod zpětným chladičem, v toluenu v přítomnosti silné kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová. Voda se musí odstraňovat jak vzniká při reakci a nepřítomnost tvořící se vody je ukazatelem ukončení reakce. Přitom by se měl používat slabý přebytek fenethylaminu, jako přibližně 1,05 až 1,10 ekvivalentu. Při jiném provedení se jako rozpouštědlo může používat tetrahydrofuran (THF) a zvláště obvyklé je použití molekulových sít k dehydrataci reakční směsi, za použití alespoň dvojnásobku hmotnosti molekulového síta, v porovnání k množství vody, která se uvolní během procesu.

30

Výše uvedená fenethylaminosloučenina se lithiuje pro přípravu výchozí látky obecného vzorce VI. Reakce se může provádět například s n-butyllithiem nebo s lithiumdiisopropylamidem (LDA). Pokud se reakce výhodně provádí s lithiumdiisopropylamidem, nejlepší výsledky se dosáhnou, jestliže se lithiumdiisopropylamid čerstvě vyrobí z diisopropylaminu a n-butyllithia bezprostředně před použitím při procesu. Pro dosažení nejlepších výsledků se má použít podstatného přebytku lithiumdiisopropylamidu, přibližně 15 až 25 %.

35

Reakce s lithiumdiiisopropylamidem se nejlépe provádí v tetrahydrofuranu za nízké teploty, v rozmezí od přibližně -100 do zhruba $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodně od přibližně -78 do zhruba $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Fenethylaminosloučenina nepotřebuje být čištěna nebo izolována, ale prvně získaná reakční směs se má odpařit za sníženého tlaku a odparek se má vyjmout tetrahydrofuranem. Je výhodné, pokud se roztok fenylenaminosloučeniny přidává do roztoku lithiumdiiisopropylamidu ve studeném tetrahydrofuranu, přičemž obrácený způsob přidávání je proveditelný, avšak poskytuje nižší výtěžky. Reakce se může provést za velmi krátké časové období, obecně kratší než je jedna hodina.

10 Lithiová sloučenina obecného vzorce VI se obtížně izoluje a čistí a tak by se měla zavést do procesu jako roztok lithiované reakční směsi.

V prvním stupni tohoto procesu se lithiová sloučenina obecného vzorce VI nechá reagovat s methyljodidem, aby se získala sloučenina obecného vzorce VII. Je doporučení hodné používat přibližně 15 a 25% přebytku methyljodidu a způsob provádět v rozpouštědle, jakým jsou ethery, jako v diethyletheru, methylbutyletheru nebo výhodně v tetrahydrofuranu. Reakce je velmi rychlá za nízké teploty v rozmezí od přibližně -100 do zhruba $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, nejvýhodněji od přibližně -80 do zhruba $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční doba v rozmezí od několika minut do přibližně jedné hodiny je průměrná a často je výhodná reakční doba 20 minut.

20 Pokud sloučenina obecného vzorce VI je ve formě reakční směsi z lithiace lithiumdiiisopropylamidem, a reakční směs proto obsahuje zbytkový diisopropylamin, amin se musí neutralizovat před další reakcí sloučeniny obecného vzorce VII. Nejobvykleji se směs methyljodidu nechá zahřát na teplotu blízkou $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a k neutralizaci diisopropylaminu se přidá dostatečné množství kyseliny methansulfonové. Mohou se také používat jiné silné kyseliny, ale kyselina methylsulfonová je zvláště výhodná, protože výsledná methylsulfonátová sůl diisopropylaminu je pouze slabě rozpustná, a proto se může snadno odstranit jednoduchou filtrací nebo odstředováním.

30 Reakční směs obsahující sloučeninu obecného vzorce VII se nechá sloučit s anhydridem kyseliny akrylové nebo akryloylchloridem k vyvolání azaanulační reakce, vedoucí ke vzniku sloučeniny obecného vzorce VIII. Nejlepší je vyrobit anhydrid kyseliny akrylové, výhodné reakční činidlo, bezprostředně před použitím, a to reakcí akryloylchloridu a kyseliny akrylové, za použití triethylaminu a stabilizátoru, jako je hydrochinon nebo butylovaný hydroxytoluen, v tetrahydrofuranu.

35 Azaanulace se nejlépe provádí přidáním anhydridu kyseliny akrylové nebo akryloylchloridu za velmi nízké teploty, jako od přibližně -100 do zhruba $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, a ponecháním směsi, aby se ohřála velmi pomalu za míchání na teplotu v rozmezí od přibližně -20 do zhruba $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo často až na teplotu od 10 do $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Časové období od 12 do 15 hodin není příliš dlouhé jako reakční doba. Pokud reakce proběhla až do ukončení jak je žádoucí, reakce se přeruší přidáním hydrogenuhličitanu sodného. Je výhodné používat přibližně 1,5 až zhruba 4 ekvivalentů báze, výhodněji okolo 2 ekvivalentů báze. Báze se může přidávat jako roztok, například ve vodě nebo ve vodném rozpouštědle, jako je směs vody a dimethylaminopyridinu, avšak výhodné je přidávat bázi v tuhé formě. Reakční směs se míchá s bází způsobující přerušení reakce po krátké časové období a potom se směs filtruje, těkavé látky se odpaří, rozpouštědlo se může nahradit etherickým rozpouštědlem, výhodně diethyletherem, organický roztok se může potom zpracovat promytím vodnou bází a vodnou kyselinou a patrně podrobit dodatečným čistícím stupňům, jako představuje promývání nasyceným roztokem soli. Pokud se použijí takové stupně zpracování, roztok se potom dehydratuje a odpaří za sníženého tlaku k získání netěkavých podílů reakční směsi, které obsahují konečný meziprodukt obecného vzorce VIII. Naproti tomu je s odparem z reakční směsi po přerušení reakce může být pokračovat bez zpracování, jestliže je to žádoucí.

55 Zbytek z azaanulačního stupně se ochladí a přidá se ochlazená směs trialkylsilanu a kyseliny trifluoroctové. Přidávání by mělo probíhat za nízkých teplot v rozmezí od přibližně -40 do zhruba $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a nemělo by se přidávat žádné další rozpouštědlo. Používá se velké množství kyseliny trifluoroctové, v rozmezí přibližně od 10 do 50 ekvivalentů, nejvýhodněji zhruba od 20 do

30 ekvivalentů. Výhodným trialkylsilanem je triethylsilan, třebaže trimethylsilan, tripropylsilan a podobné sloučeniny se mohou také používat. Může se používat podstatný přebytek trialkylsilanu, v rozmezí přibližně od 5 do 20 ekvivalentů, výhodněji zhruba od 7 do 15 ekvivalentů. Směs se míchá po dobu přibližně 10 až 20 hodin, zatímco se jí dovolí pomalu ohřát na teplotu přibližně 30 °C. Potom se směs pomalu zahřeje na zvýšenou teplotu, výhodně se vaří pod zpětným chladičem, a za této teploty se míchá několik hodin, jako asi 2 až 6 hodin, k ukončení tvorby sloučeniny obecného vzorce V.

Zbytek obsahující meziprodukt obecného vzorce V se rozpustí, výhodně v halogenalkanu, jako je dichlormethan, promyje bází, jako vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se důkladně promyje například etherickým rozpouštědlem, kterým může být často výhodně diethylether, aby se dostala vyčištěná požadovaná sloučenina obecného vzorce V.

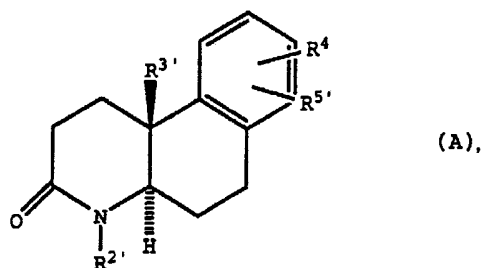
Další podrobnosti způsobu budou uvedeny dále jako „přípravy“.

Je třeba vzít v úvahu, že podstata výše popsaných procesů se může aplikovat na sloučeniny podle tohoto vynálezu, které jsou odlišné od znázorněných zvláštních meziproduktů. Pokud jde o substituenty R^4 a $X-R^5$ nebo $(R^6)_m$, sloučenina určená pro přípravu je stabilní za reakčních podmínek, zvláště pokud se vystaví působení lithiumdiisopropylamidu. Tyto substituenty se mohou zavést do výchozího tetralonu a mohou se provést stupně procesu vedoucí k přípravě sloučenin obecného vzorce I při jednom stupni syntézy, i když aspekt v jedné reakční nádobě při výše uvedeném způsobu nemusí být možný s takovými výchozími sloučeninami.

Způsob alkylace

Při syntéze je nutné k alkylaci jádra zavést substituent R^2 , pokud je to žádoucí. Z dosavadního stavu techniky je známa alkylace, která spočívá v reakci s alkyljodidem v přítomnosti velmi silné báze, jako je natriumhydrid. Podobné alkylační reakce jsou znázorněny dále, výhodně se provádějí v přítomnosti terc.-butoxidu draselného v terc.-butanolu jako rozpouštědle.

Tento vynález také skýtá lepší a výhodný způsob alkylace určitých benzochinolinonových sloučenin, který zahrnuje mnoho sloučenin podle tohoto vynálezu a také mnoho sloučenin již dříve známých z dosavadního stavu techniky. Způsob dovoluje zvláště hospodárně a snadno alkylaci N-4-polohy molekuly bez nezbytného použití neobvykle silných bází, jako je terc.-butoxid draselný a podobně. Sloučeniny připravované tímto alkylačním způsobem mají obecný vzorec A



ve kterém

R^2 znamená methyl, ethyl nebo n-propyl,

R^3 znamená atom vodíku nebo methyl,

R^4 znamená atom vodíku, atom halogenu, methyl nebo ethyl,

$R^{5'}$ znamená atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethyl nebo alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

5 $R^{5'}$ znamená skupinu vzorce $-A-R^7$,

kde A představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkinyllovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a

10 R^7 znamená atom halogenu, trifluormethyl nebo alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo

$R^{5'}$ znamená skupinu vzorce $-X'-R^9$,

15 kde X' představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo vazbu a

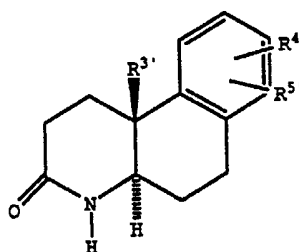
20 R^9 znamená fenyl, naftalenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, anthracenyl, acenaftalenyl, tiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, thiofenyl, fentanthrenyl, chinolyl, fluorenyl, isochinolyl, indanyl, benzopyranyl, indolyl, benzisochinolyl, benzindolyl, benzothiazolyl, benzothiofenyl, chinoxaliny, benzoxazolyl, tetrazolyl, naftothiazolyl, chianazoliny, thiazolo-
pyridyl, pyridazinochinazoliny, benzisothiazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, difenylmethyl
nebo trifenylmethyl,

25 přičemž výše uvedené skupiny R^9 jsou nesubstituovány nebo substituovány 1 až 3 skupinami zvolenými ze souboru sestávajícího z atomů halogenu, trifluormethylu, trifluorethoxyskupiny, C_1-C_4 alkylu, trifluormethoxyskupiny, hydroxyskupiny, C_1-C_3 alkoxykupiny, nitroskupiny, C_1-C_3 alkylthioskupiny, C_1-C_6 alkanoylu, fenylu, oxyskupiny, fenoxyskupiny, fenylthioskupiny, C_1-C_3 alkylsulfonylu, kyanoskupiny, benzyloxyskupiny, benzylthioskupiny, (mono-halogen, nitro nebo trifluormethyl)benzyl(oxy nebo thio)skupiny, (mono- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy nebo
30 halogen)-(fenyl, fenoxyskupiny, fenylthio, fenylsulfonyl nebo fenoxysulfonyl)ové skupiny, halogen- C_1-C_6 alkanoylu, fenyl(oxy nebo thio)-(C₁-C₃ alkyl)ové skupiny, (halogen, C_1-C_3 alkyl nebo C_1-C_3 alkoxy)fenyl(oxy nebo thio)-(C₁-C₃ alkyl)ové skupiny nebo benzoylu,

35 nebo výše uvedená skupina R^9 je substituována morfolinoalkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo fenylalkylpiperidylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části,

nebo R^9 znamená perhalogenfenylovou skupinu.

40 Způsob zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce B



(B).

ve kterém

45

$R^{3'}$, R^4 a $R^{5'}$ mají význam uvedený výše,

s methyljodidem, ethyljodidem nebo n-propyljodidem v reakční směsi tvořené organickým rozpouštědlem, zvoleným ze souboru zahrnujícího tetrahydrofuran, dimethoxyethan, diethoxyethan a methyl-terc.-butylether, a vodným roztokem hydroxidu sodného nebo vodným roztokem hydroxidu draselného.

5

Uvedený způsob sám se provádí snadno a odlišuje se oběma zvláště účinnými alkylacemi za mírných a snadno kontrolovaných podmínek, a zvláště snadno izolací produktů. Často alkylace podobného typu podle dosavadního stavu techniky vyžaduje použití katalyzátorů fázového přenosu k izolaci produktů v uspokojujícím výtěžku a čistotě, ale je zjištěno, že sloučeniny získané přítomnou alkylací se izolují snadno jednoduchou krystalizací.

10

Určité stránky alkylačního procesu jsou výhodné a budou zvláště zmíněny dále. Je třeba vzít v úvahu, že dále uvedené aspekty jsou každý jednotlivě důležitý, a také že výhodné aspekty se mohou kombinovat k vyvinutí dalších omezenějších nebo širších, výhodných aspektů:

15

- a) $R^{2'}$ znamená methyl a sloučenina obecného vzorce B se nechá reagovat s methyljodidem,
- b) $R^{2'}$ znamená methyl nebo ethyl a sloučenina obecného vzorce B se nechá reagovat s methyljodidem nebo ethyljodidem,
- c) $R^{3'}$ představuje atom vodíku,
- 20 d) $R^{3'}$ znamená methyl,
- e) $R^{4'}$ znamená atom vodíku,
- f) $R^{5'}$ znamená atom halogenu,
- g) organickým rozpouštědlem je tetrahydrofuran,
- h) hydroxidem je vodný roztok hydroxidu sodného,
- 25 i) koncentrace vodného roztoku hydroxidu sodného nebo vodného roztoku hydroxidu draselného je blízko nasycení.

30

Alkylační proces se provádí v obvykle vybaveném chemickém zařízení, výhodně za tlaku okolí a mírné teploty. Výhodně se začíná suspendováním výchozího materiálu obecného vzorce B v organickém rozpouštědle za teploty, která je blízká teplotě okolí, jako od přibližně 0 do zhruba 50 °C, výhodněji od přibližně 15 do zhruba 25 °C. Výhodnější organické rozpouštědlo je tetrahydrofuran a obzvláště se používá přibližně 5 až 15 litrů rozpouštědla na kilogram výchozí látky, přičemž výhodnější objem rozpouštědla je přibližně 10 litrů na kilogram výchozí látky. Alkyljodid se potom přidá jako nezředěná kapalina. Výhodně se používá podstatný přebytek alkyljodidu, jako přibližně 1,2 až 1,8 ekvivalentu, výhodněji okolo 1,5 ekvivalentu, vztaženo na výchozí látku.

35

K reakční směsi se potom přidá vodný roztok hydroxidu sodného nebo vodný roztok hydroxidu draselného, stále přibližně za teploty okolí, v množství přibližně 1 až 4 litrů na kilogram výchozí látky. Množství vodné báze je do určité míry závislé na koncentraci báze a volbě mezi hydroxidem sodným a hydroxidem draselným, přičemž jako výhodnější báze se používá 50% vodný roztok hydroxidu sodného a nejvýhodnější jeho množství je okolo 2 litrů na kilogram výchozí látky. Potom se reakční směs, obsahující tuhou látku suspendovanou ve dvou kapalných fázích, zahřeje za intenzivního míchání na teplotu 25 až 65 °C a reakce se nechá probíhat za přibližně konstantní teploty při nepřetržitém míchání. Výhodná reakční teplota je okolo 35 až 40 °C. Jak reakce probíhá k dosažení kvantitativního rozsahu, tuhá výchozí látka a alkyljodid se rozpouštějí a reagují, takže vymizení tuhých látek je hrubým ukazatelem úplnosti reakce. Reakce se může sledovat vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC) na kolně naplněné C-18 silikagelem, při eluování směsí acetonitrilu a vodného pufru (5% octan amonný) v poměru 1:1 a sledování při vlnové délce 220 nm.

50

Pokud reakce proběhla až do kvantitativního stadia, směs se ochladí zhruba na teplotu okolí a vodná vrstva se oddělí a odloží.

Výhodný čistící a izolační postup probíhá zředěním organické vrstvy vodou a neutralizací vodnou minerální kyselinou. Potom se roztok destiluje, dokud teploty par nedosáhne 69 až 80 °C, k odstranění větší části tetrahydrofuranu. Pomalé ochlazování vyrobené sloučeniny na teplotu přibližně 5 °C během časového období 1 až 14 hodin vede ke krystalizaci produktu, jehož jehličky se pouze promyjí vodou a po promytí je sloučenina připravena pro použití jako meziprodukt nebo jako farmaceutický prostředek.

Alkylační způsob poskytuje sloučeninu ve stejné stereochemické formě jakou má výchozí látka, v uspokojivé čistotě pro farmaceutický průmysl a ve výtěžcích rovnajících se 90 % nebo vyšších, pokud se provádí podle výhodného způsobu.

Příklady provedení vynálezu

- 15 Následující příklady dále vysvětlují způsob a uvádějí detaily, které má využít odborně vzdělaný čtenář.

Příklad 1

20 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 25 Do baňky o objemu 1 litru, vybavené chladičem a míchadlem, se přidá 470 ml tetrahydrofuranu, 18,7 ml methyljodidu a 47 g (4aR)-(10bR)-8-chlor-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a míchání se začne za teploty místnosti. Ke směsi se najednou přidá 100 ml 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a začne se s opatrným zahříváním. Teplota vystoupí až na 41 °C a potom se postupně snižuje na 29 °C, nakonec se reakční směs 16 hodin míchá. Vysoko účinná kapalinová chromatografie při eluování směsí acetonitrilu a vodného pufru (5% octan amonný) v poměru 1:1 a při sledování průběhu reakce při vlnové délce 220 nm, potom ukáže, že všechna výchozí látka se spotřebovala a vodná vrstva se odstraní. Organická vrstva se potom odpaří na olej za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v ethylacetátu. Roztok se promyje roztokem chloridu sodného a organická vrstva se dvakrát promyje vždy 200 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a odpařuje za sníženého tlaku, zatímco se po částech přidává heptan a odstraňuje se ethylacetát. Celkově se přidá 500 ml heptanu, přitom sloučenina začne krystalovat, když se přidá přibližně polovina uvedeného množství. Suspenze se odpaří na objem přibližně 300 ml a filtruje, a tuhé látky se promyjí heptanem a vysuší za sníženého tlaku při teplotě od 40 do 50 °C, aby se dostalo 47,03 g sloučeniny, která má teplotu tání 97 až 99 °C a čistotu 98,7 %.

40 Další příklady ukazuje výhodný způsob izolace produktu z popisované alkylace.

Příklad 1a

45 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 50 Do reaktoru se vnese 200 litrů tetrahydrofuranu a přidá 24,6 kg (4aR)-(10bR)-8-chlor-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu. Potom se k reakční směsi přidá 35 kg methyljodidu, propláchnutého 10 litry tetrahydrofuranu. Do reakční směsi se vnese podíl tvořený 79,6 kg 50% vodného roztoku hydroxidu sodného za teploty 15 až 25 °C během 13 minut, propláchnutý 40 litry tetrahydrofuranu. Směs se míchá za teploty 36 až 39 °C po dobu 13 hodin a potom se ochladí na teplotu 15 až 25 °C. Vrstvy se nechají oddělit a fáze tvořená vodou a tetrahydrofuranem se neutralizuje na hodnotu pH 7 kyselinou chlorovodíkovou a vaří pod

zpětným chladičem. Destilát se odstraňuje až do dosažení teploty 77 °C. Celkově se čas od času přidá 154 kg vody. Roztok se ochladí během 3 hodin na teplotu 3 až 10 °C a intenzivně se míchá za této teploty, dokud se nezačne tvořit tuhá látka. Potom se suspenze opatrně míchá za konstantní teploty po dobu 3 hodin. Suspenze se filtruje a nádoba a filtrační koláč se promyjí studenou vodou. Koláč se suší na vzduchu za teploty 25 až 35 °C po dobu 75 hodin. Dostane se 27,3 kg požadované látky, která podle vysoko účinné kapalinové chromatografie obsahuje 85,1 % připravené sloučeniny.

10 Příklad 2

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-chlor-4-ethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15 Podíl (4aR)-(10bR)-8-chlor-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu o hmotnosti 9,4 g se v baňce uvede do styku s 94 ml tetrahydrofuranu, 20 ml 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a 9,36 g ethyljodidu a vše se vaří pod zpětným chladičem za míchání při teplotě přibližně 60 °C po dobu zhruba 16 hodin. Směs se nechá ochladit na teplotu místnosti a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se odpaří na olej, který se rozpustí v ethylacetátu a třikrát extrahuje
20 vždy podílem 100 ml vody. Směs se potom vysuší a odpaří na polovinu svého objemu, za přidávání heptanu po částech. Výsledný bílý krystalický produkt se odfiltruje, promyje heptanem a suší za teploty 25 °C při sníženém tlaku. Získá se 3,15 g požadované sloučeniny, která má teplotu tání 108 až 110 °C.

25 Analýza pro C₁₅H₁₈ClNO:

vypočteno: 68,54 % C, 6,83 % H, 5,54 % N,

nalezeno: 68,50 % C, 6,88 % H, 5,31 % N.

Hmotnostní spektrum FDMS: M+ 263.

30

Příklad 3

35 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-chlor-4-ethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Podíl (4aR)-(10bR)-8-chlor-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu o hmotnosti 9,4 g se v baňce uvede do styku se 150 ml tetrahydrofuranu, 20 ml 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a 12,5 g ethyljodidu a vše se vaří za míchání při teplotě přibližně 37 °C.
40 V míchání za zhruba konstantní teploty se pokračuje po dobu asi 72 hodin a reakční směs se zpracuje, jak je popsáno výše v příkladu 2. Dostane se 3,88 g požadované sloučeniny, která má teplotu tání 108 až 110 °C. Produkt má čistotu 98,6 %, podle vysoko účinné kapalinové chromatografie, při eluování směsí acetonitrilu a vodného pufru (5% octan amonný) a sledování při
45 vlnové délce 220 nm.

45

Příklad 4

50 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-chlor-4-propyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Podíl (4aR)-(10bR)-8-chlor-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu o hmotnosti 2,35 g se suspenduje ve 40 ml tetrahydrofuranu a 5 ml 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a potom se přidá 3,4 g propyljodidu. Směs se zahřeje na teplotu přibližně 60 °C a míchá za této
55 teploty po dobu přibližně 22 hodin. Zpracování se provede oddělením organické vrstvy, jejím

- odpařením dosucha a přidáním vody a ethylacetátu. Organická vrstva se oddělí, dvakrát promyje vodou, vysuší, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 710 mg bílého krystalického produktu, u kterého byla zjištěna čistota přibližně 90 %. Tato látka se potom čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu, při eluování ethylacetátem. Získá se 510 mg vyčištěné sloučeniny, která má teplotu tání 110 až 111 °C, o čistotě 98,98 %, podle stanovení vysoko účinnou kapalinovou chromatografií, při eluování směsí acetonitrilu a vodného pufru (5% octan amonný) v poměru 1:1 a sledování při vlnové délce 220 nm.

Analýza pro $C_{16}H_{20}NClO$:

- vypočteno: 69,18 % C, 7,26 % H, 5,04 % N,
nalezeno: 68,92 % C, 7,09 % H, 5,15 % N.

- Pokud se požaduje sloučenina obecného vzorce I, která jako skupinu R^2 obsahuje isopropyl, alkylace meziproductu obecného vzorce VIII se může dosáhnout isopropyljodidem, za použití natriumhydridu jako aktivačního činidla a provedení reakce v rozpouštědle, vybraném ze skupiny zmíněné bezprostředně výše, za zvýšené teploty, jako při varu pod zpětným chladičem.

- Často meziproduct z konečného stupně, jako je meziproduct obecného vzorce VIII, se vyrobí v racemické formě jako směs dvou trans-4a-10b-izomerů. Taková izomerní směs se může převést na v podstatě čisté požadované enantiomery způsobem, který je jasně vysvětlen v US patentu č. 5 239 075 a který probíhá otevřením piperidinonového kruhu působením silné kyseliny, jako je kyselina methansulfonová, přípravou chirální soli s kyselinou (–)-(R,R)-di-p-toluylovinnou a oddělením požadované enantiomerní formy soli, jak se obvykle provádí při takovém štěpení. Sůl se potom nechá vzniknout s vodnou bází a piperidinonový kruh se znovu uzavře jednoduchým zahřátím.

Oxidace

- Jiná operace, která se může provádět na jádru sloučeniny podle tohoto vynálezu, je oxidace poskytující sloučeniny, kde R a R^1 představují vazbu. Taková oxidace se obvykle provádí reakcí s oxidačním činidlem, jako je 2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon (DDQ), v přítomnosti bis(trimethylsilyl)trifluormethylacetamidu, výhodně v dioxanu jako v rozpouštědle. Oxidace se provádí za zvýšené teploty, jako za varu pod zpětným chladičem, nebo přibližně od 50 do zhruba 150 °C, a výhodně se reakční směs míchá přibližně za teploty okolí během doby, která uplyne před začátkem zahřívání. Další informace o takové oxidaci je možné najít v následujících příkladech.

Odštěpitelné skupiny

- V průběhu přípravy sloučenin obsahujících různé skupiny $X-R^5$ je nezbytné nebo obvyklé získat jádra sloučenin, která obsahují odštěpitelné skupiny nebo reaktivní skupiny. Například sloučeniny, které obsahují karboxyskupinu, thioskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, formyl nebo skupinu vzorce $B(OH)_2$, jsou zapotřebí pro různé syntézy a snadno se vyrábějí, jak je doloženo dále, například v „přípravách“. Takové sloučeniny se výhodně vyrábějí ze sloučenin, které mají na jádře atom halogenu, zvláště atom bromu, ale také atom jodu.

Skupin $X-R^5$

- Pro umístění skupin $X-R^5$ na benzochinolinonové jádro se obvykle používají různé způsoby, jejichž volba je prvotně závislá na povaze skupiny X. Pokud skupina X je toliko vazba, výhodný způsob je závislý na chemických reakcích boru zprostředkovaných palladiem. Při výhodném způsobu se sloučenina s benzochinolinonovým jádrem, která obsahuje atom bromu jako substi-

- tuent L, nechá reagovat s meziproduktem, který obsahuje jako substituent skupinu R^5 , a s kyselinou boritou ($B(OH)_3$) v okamžiku připojení k benzochinolinonovému jádru. Reakce se obvykle provádí v přítomnosti katalytického množství tetrakis(trifenylfosfin) palladia v bazické reakční směsi zahrnující například vodný roztok uhličitanu sodného nebo triethylamin. Výhodným rozpouštědlem je ether, jako tetrahydrofuran nebo dimethoxyethan (DME) a reakce probíhá čistě za zvýšených teplot, jako za varu pod zpětným chladičem nebo za teploty od přibližně 50 do zhruba 100 °C. Vhodné změny výše uvedeného způsobu používající ester kyseliny borité jako meziprodukt, jako je diethylboran. Příklady ukazují ilustrace takových syntéz.
- Podobně sloučeniny obsahující vazbu jako skupinu X, se mohou získat syntézou při reakci sloučeniny substituované bromem, zprostředkované palladiem, která vede ke skupině R^5 s benzochinolinonovým jádrem substituovaných kyselinou boritou.
- Ještě jiný způsob přípravy sloučenin, které neobsahují skupinu X, spočívá v reakci sloučeniny obecného vzorce IV, s jádrem substituovaným halogenem, se sloučeninou, která obsahuje požadovanou skupinu R^5 substituovanou tri-*n*-butylstannylovou skupinou v místě připojení. Takové reakce se provádějí v přítomnosti malého množství bis-tetrakis(trifenylfosfin)palladiumhalogenidu za zvýšené teploty, jako od přibližně 60 do zhruba 120 °C. Přitom se může použít rozpouštědlo, jako je acetonitril, a reakce se může provádět v atmosféře inertního plynu.
- Jiná zvláště důležitá skupina sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom síry. Takové skupiny se obvykle připravují alespoň dvěma hlavními způsoby. Jeden způsob spočívá v reakci sloučeniny, která obsahuje benzochinolinonové jádro substituované halogenem, s disulfidem obecného vzorce
- $$R^5-S-S-R^5.$$
- Například pokud se má dostat benzylthiosubstituent, disulfidem by měl být dibenzyldisulfid. Reakce probíhají snadno za teploty místnosti, po sloučení reakčních složek za velmi nízké teploty, jako od přibližně -50 do zhruba -100 °C, v etherickém rozpouštědle, v přítomnosti velmi silné báze, zvláště ve sloučení methyllithia a terc.-butyllithia. Reakce jsou rychlé a mohou se provést během 1 hodiny nebo nejvýše několika hodin.
- Podobně pokud skupinou X je atom kyslíku, sloučeniny se obvykle připravují reakcemi, při kterých jedno z jader a sloučenina poskytující skupinu R^5 nese atom halogenu a jiná nese hydroxyskupinu. Jako obvykle u takových reakcí, bazické podmínky a mírně zvýšené teploty, jako byly právě popsány, jsou adekvátní k dosažení přiměřeně rychlé a čisté přípravy požadované sloučeniny obecného vzorce I.
- Sloučeniny, kde X znamená oxyalkylovou nebo thioalkylovou skupinu, se připravují ze sloučeniny obsahující jádro, která má formyl nebo formylalkyl jako substituent L, kterážto sloučenina se připravuje jak bylo uvedeno, reakcí sloučeniny s jádrem substituovaným halogenem, s dimethylformamidem v přítomnosti velmi silné báze, aby se připravila formylem substituovaná sloučenina. Ta se redukuje na vzniku hydroxymethylové skupiny, která se konvertuje na halogenalkylovou skupinu a nakonec nechá reagovat se sloučeninou substituovanou SH nebo OH, za vzniku skupiny R^5 .
- Skupina sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X představuje alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu, se připravuje obecně způsoby, při kterých se sloučenina s jádrem substituovaným halogenem nechá reagovat se sloučeninou poskytující skupinu R^5 , v přítomnosti 9-borabicyklo[3,3,1]nonanalkylové sloučeniny (připravené in situ zpracováním vhodného alkenu s 9-borabicyklo[3,3,1]nonanem (9-BNN) nebo bis-(tri-substituovaný fosfin)palladiovou sloučeninou, za zvýšené teploty v inertní atmosféře. Mohou se používat rozpouštědla, jako je dimethylformamid. Je vhodné bazické prostředí poskytnuté triethylaminem nebo podobnou sloučeninou. Teploty v rozmezí od přibližně 80 do zhruba 140 °C se mohou používat po delší časové období,

až do 24 hodin. Výsledné sloučeniny se mohou hydrogenovat obvyklými způsoby, k redukci alkinů na alkeny nebo alkenů na alkyly.

5 Jiný způsob syntézy sloučenin s vázaným alkylem se může provádět reakcí sloučeniny s benzo-
chinolinonovým jádrem substituovaným atomem halogenu, s velmi silnou bází, výhodně kombi-
nací methyllithia a terc.-butyllithia, a potom přidáním aldehydu nebo ketonu poskytujícího
požadovaný substituent $X-R^5$. Tak například příklady uvedené dále ukazují přípravu sloučenin,
kde X znamená vazbu a R^5 představuje difenylmethyl, takovou reakcí benzofenonu. Tyto reakce
10 se mají provádět při nízké teplotě, zahřátím na teploty místnosti nebo při slabě zvýšené teplotě,
výhodně v etherickém rozpouštědle.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená karbonylovou skupinu, ester-skupinu nebo
karboxamid, se připravují postupem podle obecných způsobů syntézy takových sloučenin.
15 Například sloučenina, kde X znamená karboxamid, se může obvykle připravit reakcí sloučeniny,
která obsahuje benzochinolinonové jádro substituované halogenem, s isokyanátem nesoucím
požadovanou skupinu R^5 . Takové reakce se provádějí v etherických rozpouštědlech, často
výhodně v tetrahydrofuranu, v přítomnosti methyllithia a terc.-butyllithia za nízkých teplot.

20 Jiný způsob syntézy sloučenin substituovaných karbonylem spočívá v reakci aldehydu se slouče-
ninou s jádrem substituovaným halogenem, k získání meziprojektu substituovaného hydroxy-
methylem. Taková reakce se provádí v přítomnosti methyllithia a terc.-butyllithia za nízkých
teplot, výhodně opět v etherickém rozpouštědle. Hydroxymethylový meziprodukt se oxiduje,
jako Jonesovým činidlem, za obvyklých podmínek pro takové reakce, aby se připravila požado-
vaná sloučenina, kde X znamená karbonylovou skupinu.

25 Benzochinolinonové meziprojekty obsahující karboxyskupinu jako substituent na fenylovém
jádro, kterých příprava je uvedena dále pod nadpisem „příprava“, se obvykle používají k přípravě
sloučenin, kde X vkládá esterovou nebo amidovou vazbu, prováděnou obvyklými esterifikačními
reakcemi s alkoholy nebo aminy pro přípravu amidů. Jsou použitelné všechny obvyklé reakční
30 podmínky, tak jako se používá karbonyldiimidazol jako iniciátor, nebo oxalylchlorid a dimethyl-
formamid. Pokud skupina X vpravuje alkýlenový řetězec dohromady s esterovou nebo amidovou
vazbou, používají se příslušné výchozí látky obsahující alkýlenový řetězec, jak by mohl předvídat
chemik.

35 Naproti tomu když skupina X zahrnuje amidovou vazbu, kde dusík je vázán k benzochinolinonu,
meziprodukt substituovaný aminoskupinou, připravený jak je popsáno dále, se běžně nechá
reagovat například s karbonylhalogenidem nesoucím požadovanou skupinu R^5 za obvyklých
reakčních podmínek. Opět malé alkýlenové skupiny se mohou vpravit, jak je žádoucí, k dosažení
jakékoli z možných skupin X v souladu s tímto vynálezem.

40 Například sloučenina s nenasyceným jádrem substituovaným alkylem, připravená jak je rozebrá-
no výše, se může oxidativně štěpit za vzniku odpovídající karboxyalkylové sloučeniny. Oxidační
činidla, jako je jodistan, se obecně používají pro takové transformace a tak mohou se používat
i v těchto případech. Karboxysloučenina se potom esterifikuje nebo amiduje obvyklým způso-
45 bem, aby se připravily požadované alkylesterové nebo alkylamidové skupiny X.

Je třeba vzít v úvahu, že výše uvedený rozbor esterů zahrnuje thioestery, kde skupina Y předsta-
vuje atom síry, stejně jako obecněji používané estery.

50 Konečná řada transformací je nebo se může provádět na skupinách R^5 k převedení jedné
sloučeniny podle tohoto vynálezu na jinou sloučeninu. Například sloučeniny, kde skupina R^5 je
substituována funkční skupinou, jako je alkanoylová skupina, zvláště formyl, se může nechat
reagovat s aminem pro přípravu odpovídající sloučeniny substituované aminoalkylovou skupi-
nou. Sloučeniny, obsahující například nitroskupiny, se mohou redukovat za vzniku odpovídají-
55 cích sloučenin substituovaných aminoskupinou, a sloučeniny substituované aminoskupinou se

mohou nechat reagovat s ketony nebo aldehydy v přítomnosti redukčních činidel nebo následující redukci, aby se připravily odpovídající sloučeniny, kde skupina R^5 je substituována alkylamino-skupinou.

- 5 Další informace o přípravě sloučenin podle tohoto vynálezu se najdou v následujících přípravách a příkladech, které určité nejsou zamýšleny jsou omezení tohoto vynálezu, a které ilustrují způsoby, kterými se připravují všechny sloučeniny.

- 10 První skupina příprav dále ilustruje výhodné syntézy sloučenin s benzochinolinonovým jádrem, jejichž způsob přípravy bude popsán podrobně v další části.

Příprava 1

- 15 Způsob přípravy lithné soli (R)-6-brom-2-(1-fenylethylamino)-3,4-dihydronaftalenu

- 20 45,0 g (200 mmol, nekorigováno, předpokládaný obsah 90 %, 0,90 ekvivalentu, korigováno) 6-brom-2-tetralonu se vaří pod zpětným chladičem s 26,6 g (220 mmol, 1,10 ekvivalentu) (R)-(+)-fenethylaminu, 160 mg (0,84 mmol, 0,004 ekvivalentu) kyseliny p-toluensulfonové a 600 ml toluenu v baňce s kulatým dnem o objemu 2000 ml, vybavené separátorem vody. Ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje dokud se nezjistí destilát zbavený vody a potom se zachytí přibližně 250 ml toluenu během 2 až 3 hodin. Směs se ochladí na teplotu přibližně 30 až 35 °C a odpaří za sníženého tlaku.

- 25 Odparek získaný jak uvedeno výše, obsahující enaminový meziprodukt, se rozpustí ve 480 g (540 ml) tetrahydrofuranu a ochladí na teplotu pod -50 °C. Tento roztok enamínu se zavede zaváděcí trubicí do roztoku 1,15 ekvivalentu lithiumdiisopropylamidu za teploty -50 až -60 °C během 5 minut. Roztok se ohřeje na teplotu -5 °C během 20 minut a potom znovu ochladí na teplotu -75 °C, čímž se dostane 0,125 mol roztoku lithné soli výchozí sloučeniny. Sloučenina se
30 hned musí zpracovat v následujícím stupni, v důsledku nestability meziproduktu.

Příprava 2

- 35 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Stupeň A: Reakce s methyljodidem

- 40 14,4 ml (230 mmol, 1,15 ekvivalentu) methyljodidu se zavede injekční stříkačkou do reakční směsi z přípravy 1 za teploty -75 až -70 °C během 3 minut. Tento roztok se zahřeje na teplotu -5 °C během 20 minut a potom zpracuje s 24,8 g (16,8 ml, 1,3 ekvivalentu) kyseliny methansulfonové, čímž se dostane roztok požadovaného enamínu, který je smíchán s methansulfonátem diisopropylaminu, jako slabě rozpustnou, bělavou sraženinou, která se potom odstraní filtrací.

- 45 Stupeň B: Azaanulace

- 50 Roztok reakční směsi z výše uvedeného stupně se najednou zpracuje s 1,7 ekvivalentu akryloylchloridu za teploty -75 °C během přibližně 5 minut. Směs se potom nechá ohřát na teplotu -8 °C během 15 hodin. Reakce se přeruší vylitím do roztoku tvořeného 60 g hydrogenuhličitanu sodného ve 240 ml vody, za teploty 5 až 7 °C, při přidávání trvajícím 15 minut a míchání trvajícím 20 minut, při hodnotě pH, která by měla být alkalická. K reakční směsi se přidá 244 mg (2 mmol, 0,01 ekvivalentu) dimethylaminopyridinu a směs se míchá několik hodin. Reakční směs se odpaří za teploty 10 až 25 °C při sníženém tlaku, z počátečního objemu 2000 ml na konečný
55 objem 400 ml, a přidá se 400 ml methylenchloridu. Organická fáze se dvakrát promyje vždy

100 ml 1,0–normální vodné kyseliny sírové, o hodnotě pH 1 až 3, a 50 ml 1,0–normálního roztoku hydrogenuhlčitanu sodného, o hodnotě pH 9. Organické extrakty se vysuší a čistí filtrací na přibližně 20 g molekulového síta 40 nm. Směs se odpaří za sníženého tlaku na celkovou hmotnost 129,6 g.

5

Stupeň C: Způsob redukce a štěpení

K přibližně 103 g výše uvedeného odparku se přidá 37 ml triethylsilanu a 46 ml kyseliny trifluoroctové za teploty 25 °C. Po 90 minutách je redukce přibližně z 50 % hotova. Po dalších 12 hodinách redukce proběhne kvantitativně, podle chromatografie na tenké vrstvě. Směs se potom vaří pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny. Směs se potom nechá ochladit a nato se odpaří za sníženého tlaku na odparek o hmotnosti přibližně 25 g. Odparek získaný výše se rozpustí ve 400 ml methylenchloridu, promyje vodným roztokem hydroxidu sodného (dostatečně pro dosažení hodnoty pH 11), a odpaří za sníženého tlaku. Tento koncentrát se potom zpracuje s přibližně 5 objemy diethyletheru za teploty 22 °C a potom 0 °C během několika hodin. Směs se filtruje a propláchne několika malými podíly etheru, aby se dostal požadovaný produkt, který po vysušení tvoří krystalickou bílou tuhou látku. Výtěžek činí přibližně 60 %, vztaženo na čistý bromtetralon.

Analýza se provádí na reversní fázi vysoko účinné kapalinové chromatografie v zařízení Waters NOVA–PAK, s kolonou C–18 3,9 x 150 mm, při rychlosti eluování 2 ml/min, s 25% vodným acetonitrilem obsahující 1 % octanu amonného, kde detektor je provozován při vlnové délce 220 nm.

Předpokládaný obsah: 91,2 %

Příbuzné látky: 6,8 %

Analýza pro $C_{14}H_{16}NOBr$:

vypočteno: 57,16 % C, 5,48 % H, 4,76 % N, 27,16 % Br,

nalezeno: 55,08 % C, 5,43 % H, 4,30 % N, 27,78 % Br.

^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$): 21,60, 24,62, 28,24, 29,48, 33,15, 36,90, 57,28, 121,03, 127,42, 130,09, 132,86, 137,51, 143,26, 173,62.

^1H NMR ($CDCl_3$): 1,18 (s, 3H) ppm.

α 589 nm – 90°

α 365 nm – 302°

ee % větší než 98 %, stanoveno chromatografií na zařízení Chiracel–OD, při rychlosti eluování 1 ml/min, teplotě 40 °C, eluování 10% isopropanolem v hexanu a provozování detektoru při vlnové délce 220 nm.

Příprava 3

Způsob přípravy anhydridu kyseliny akrylové

250 ml tetrahydrofuranu se vnese do baňky o objemu 1 litr, opatřené pláštěm a míchací tyčinkou, propláchne se dusíkem a poté se přidá 250 mg butylovaného hydroxytoluenu, 250 mg hydrochinonu a 25,3 g triethylaminu. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a během 2 minut se přidá 18,0 g kyseliny akrylové. Roztok se znovu ochladí na teplotu 0 °C a během 10 minut se přidá 22,6 g akryloylchloridu. Je důležité udržovat konstantní rychlost přidávání během přidávání akryloylchloridu. Při udržování teploty pláště 0 °C a pokračujícím proplachování dusíkem, se roztok míchá po dobu 1 hodiny a potom se filtruje vakuovým filtrem. Filtrační koláč se promyje 50 ml dalšího tetrahydrofuranu.

Příprava 4

Způsob přípravy lithné soli (R)-6-brom-2-(1-fenylethylamino)-3,4-dihydronaftalenu

- 5 4,51 g (25 mmol) 6-chlor-2-tetralonu se nechá reagovat s 3,32 g (R)-(+)-fenethylaminu a 20 mg kyseliny p-toluensulfonové. Reakce se provádí jak je ukázáno v přípravě 1 výše, ve 100 ml toluenu a když je reakce ukončena, směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v 70 ml tetrahydrofuranu. Roztok se ochladí na teplotu -50 až -60 °C a přidá rychle k roztoku 1,15 ekvivalentu lithiumdiisopropylamidu ve 122 ml tetrahydrofuranu za teploty -70 až -65 °C.
- 10 Roztok se nechá ohřát na teplotu -20 °C během 20 minut a potom se znovu rychle ochladí na teplotu -75 °C.

Příprava 5

- 15 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-chlor-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 20 Ke studenému roztoku sloučeniny z přípravy 4 se přidá 1,15 ekvivalentu methyljodidu a směs se nechá ohřát na teplotu -5 °C během 15 minut za pokračujícího dobrého míchání. K reakční směsi se potom přidá 1,3 ekvivalentu kyseliny methansulfonové během období 5 minut.

- 25 Tato směs se intenzivně míchá za teploty -5 °C po dobu 10 minut a potom se znovu ochladí na teplotu -75 °C. K reakční směsi se najednou přidá 2,4 ekvivalentů anhydridu kyseliny akrylové za nepřetržitého míchání a směs se nechá ohřát z teploty -75 °C na 15 °C během časového období 13 hodin.

- 30 Výsledná reakční směs se vylije na dobře míchaný roztok 2 g hydrogenuhličitanu sodného ve 200 ml vody za teploty 20 °C a 100 mg dimethylaminopyridinu. Po 2 hodinách míchání za teploty místnosti se větší část těkavých látek odpaří za sníženého tlaku a přidá se 130 ml methylenchloridu. Směs se promyje 50 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové a potom vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší a odpaří na bílou pěnu o hmotnosti 10,37 g.

- 35 Pěna se vnese do baňky na ledové lázni a zpracuje se 40 ml triethylsilanu a 60 ml kyseliny trifluoroctové za teploty 0 °C během 15 hodin a potom se udržuje za teploty 25 °C po dobu 4 dnů. Těkavé podíly se odpaří za sníženého tlaku a bezbarvý olej se dekantuje z tuhé látky. Odparek se rozpustí ve 200 ml methylenchloridu a promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Extrakty se vysuší molekulovým sítem 4 nm a odpaří. Odparek se promyje 76 ml diethyletheru a dostane se 3,87 g požadované sloučeniny, jako bílé tuhé látky smísené s malým množstvím izomerní látky.
- 40

MS = 249, 251 (M⁺, M+2)

IČ spektrum (CHCl₃) = 3396, 1662 cm⁻¹.

- 45 Analýza pro C₁₄H₁₆NOCl:

vypočteno: 67,33 % C, 6,46 % H, 5,61 % N, 14,20 % Cl,

nalezeno: 66,57 % C, 6,43 % H, 5,40 % N, 13,91 % Cl.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1,16 (s, 3H), 3,54 (dd, 1H) ppm.

UV (MeOH): τ 205 (21 000), 271 (600), 280 (600).

- 50

Následující skupina příkladů ilustruje způsob přípravy sloučenin, kde Y znamená atom síry, reakcemi s disulfidy.

Příklad 5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-chlorfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

5

Do tříhrdlé baňky o objemu 125 ml se vnese 50 ml tetrahydrofuranu a 500 mg (4aR)-(10bR)-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu za teploty místnosti. Roztok se ochladí na teplotu -75°C a k tomuto roztoku se potom přikape 1,7 ml methyllithia v diethyletheru. Směs se míchá po dobu 15 minut, potom se přidají 2,4 ml 1,7-molárního roztoku 10 terc.-butyllithia v pentanech a teplota vystoupí na -70°C . Směs se míchá po dobu 5 minut a potom se po částech přidá 1,95 g bis-(4-chlorfenyl)disulfidu v 10 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá za teploty -75°C po dobu 20 minut a potom se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakční směs se okyselí 1-normální kyselinou chlorovodíkovou a zředí 300 ml ethylacetátu. 15 Organický roztok se dostatečně promyje 1-normální kyselinou chlorovodíkovou, 10% roztokem uhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, a potom se vysuší a odpaří za sníženého tlaku, aby se dostaly 2 g žlutého oleje. Olej se čistí chromatografií na silikagelu, při eluování rozpouštědlem vycházejícím z 2% methanolu v dichlormethanu a přecházejícím do 3% methanolu v dichlormethanu. Frakce obsahující požadovanou sloučeninu se odpaří a dostane se 20 540 mg pěny, která se krystaluje z ethylacetátu. Tak se získá 453 mg vyčištěné sloučeniny, která má teplotu tání 169 až 172°C . FDMS: $m/e = 357$. $\alpha^{[D]}_{589} = +83,91$, $\alpha^{[D]}_{365} = +293,47$ (methanol).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,12	67,33
H	5,63	5,82
N	3,91	3,78

Příklad 6

25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-methylfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

549 mg stejného meziprojektu, jako se použil v příkladu 5, se nechá reagovat s 1,84 g bis-(4-methylfenyl)disulfidu za podmínek popsanych v příkladu 5. Dostane se 481 mg požadované 30 sloučeniny, která má teplotu tání 209 až 212°C . FDMS: $m/e = 337$. $\alpha^{[D]}_{589} = +85,00$, $\alpha^{[D]}_{365} = +309,00$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,74	75,00
H	6,87	6,94
N	4,15	4,10

35

Příklad 7

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-chlorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

40

910 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 3,6 g bis-(2-chlorfenyl)disulfidu jak je popsáno v příkladu 5. Dostane se 790 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 189 až 191°C . FDMS: $m/e = 357$. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,66$, $\alpha^{[D]}_{365} = +281,3$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,12	67,30
H	5,63	5,52
N	3,91	3,99

Příklad 8

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-chlorfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

930 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 3,6 g bis-(3-chlorfenyl)disulfidu, jak je popsáno v příkladu 5. Dostane se 810 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 186 až 187 °C. FDMS: m/e = 357. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,5$, $\alpha^{[D]}_{365} = +292,6$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,12	67,41
H	5,63	5,82
N	3,91	3,88

15

Příklad 9

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-methylfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

20

620 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,1 g bis-(2-methylfenyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5 výše. Dostane se 490 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 192, 196 až 199 °C. FDMS: m/e = 337. $\alpha^{[D]}_{589} = +87,8$, $\alpha^{[D]}_{365} = +310,3$ (chloroform).

25

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,74	74,46
H	6,87	6,90
N	4,15	3,90

Příklad 10

30

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-methylfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

35

620 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,1 g bis-(3-methylfenyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 480 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 189 až 191 °C. FDMS: m/e = 337. $\alpha^{[D]}_{589} = +87,8$, $\alpha^{[D]}_{365} = +316,5$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,74	75,02
H	6,87	6,90
N	4,15	4,34

Příklad 11

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(1-naftylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

630 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,73 g bis-(1-naftyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 555 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 199 až 201 °C. FDMS: m/e = 337. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,7$, $\alpha^{[D]}_{365} = +238,6$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,18	76,96
H	6,21	6,12
N	3,75	3,64

Příklad 12

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-methoxyfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

700 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,65 g bis-(2-methoxyfenyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 580 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 176 až 179 °C. FDMS: m/e = 353. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,4$, $\alpha^{[D]}_{365} = +287,9$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,36	71,64
H	6,56	6,46
N	3,96	3,72

Příklad 13

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-methoxyfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

700 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,65 g bis-(4-methoxyfenyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 630 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 194 až 196 °C. FDMS: m/e = 353. $\alpha^{[D]}_{589} = +86,2$, $\alpha^{[D]}_{365} = +309,4$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,36	71,21
H	6,56	6,51
N	3,96	3,71

Příklad 14

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-fluorfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

700 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,4 g bis-(4-fluorfenyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 600 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 179 až 181 °C. FDMS: m/e = 341. $\alpha^{[D]}_{589} = +88,9$, $\alpha^{[D]}_{365} = +313,2$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,35	70,07
H	5,90	5,85
N	4,10	3,83

Příklad 15

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-(3-methoxyfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

700 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,65 g bis-(3-methoxyfenyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 650 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 154,5 až 155,5 °C. FDMS: m/e = 353.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,36	71,29
H	6,56	6,56
N	3,96	3,91

Příklad 16

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-fluorfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

700 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,4 g bis-(3-fluorfenyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 600 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 154 až 156 °C. FDMS: m/e = 341. $\alpha^{[D]}_{589} = +84,8$, $\alpha^{[D]}_{365} = +300,6$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,35	70,38
H	5,90	5,96
N	4,10	4,09

Příklad 17

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-fluorfenylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

700 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,4 g bis-(2-fluorfenyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 640 mg

požadované sloučeniny, která má teplotu tání 196 až 198 °C. FDMS: $m/e = 341$. $\alpha^{[D]}_{589} = +84,2$, $\alpha^{[D]}_{365} = +300,8$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,35	70,24
H	5,90	5,95
N	4,10	3,97

5 **Příklad 18**

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-(3-chinolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 10 700 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 3,27 g bis-(3-chinolyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 340 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 168 až 170 °C. FDMS: $m/e = 374$.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,76	73,56
H	5,92	5,96
N	7,48	7,36

15

Příklad 19

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-(2-chinolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

20

750 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 3,27 g bis-(2-chinolyl)disulfidu za použití podmínek, jaké jsou popsány v příkladu 5. Dostane se 560 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 220 až 222 °C. FDMS: $m/e = 374$.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,76	73,56
H	5,92	5,92
N	7,48	7,40

25

Příklad 20

- 30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(8-chinolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

750 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 3,27 g bis-(8-chinolyl)disulfidu. Dostane se 375 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání vyšší než 260 °C. FDMS: $m/e = 374$. $\alpha^{[D]}_{589} = +71,6$, $\alpha^{[D]}_{365} =$ absorbance (chloroform).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,76	73,61
H	5,92	5,99
N	7,48	7,46

Příklad 21

5 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-(2-pyridylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

750 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 2,25 g bis-(2-pyridyl)disulfidu, jak je popsáno v příkladu 5. Dostane se 530 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 223 až 225 °C. FDMS: m/e = 324.

10

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,34	70,09
H	6,21	6,24
N	8,63	8,57

Příklad 22

15 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-fenylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

500 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 414 g difenylsulfidu, jak je popsáno v příkladu 5. Dostane se 351 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 183 až 185 °C. FDMS: m/e = 323.

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,27	73,99
H	6,54	6,68
N	4,33	4,53

Příklad 23

25 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-benzylthio-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

501 mg stejné výchozí sloučeniny, jako se použila v příkladu 5, se nechá reagovat s 1,0 g dibenzylsulfidu, v podstatě jak je popsáno v příkladu 5. Dostane se 329 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 172 až 174 °C. FDMS: m/e = 337. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,84$ (C = 0,57 v chloroformu).

30

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,74	74,49
H	6,87	6,85
N	4,15	4,18

35 Dále uvedená skupina příkladů dokládá syntézy, při kterých se sloučenina s benzochinolínovým jádrem substituovaným bromem nechá reagovat se sloučeninou, která obsahuje kyselinu boritou jako odštěpitelnou skupinu, a poskytuje skupinu R⁵, přičemž X je vazba.

Příklad 24

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-chlor-3-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 175 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-chlor-3-trifluormethylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 188 mg (71 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 134 až 137 °C. FDMS: m/e = 407. $\alpha^{[D]}_{589} = +59,74$ (c = 1,2 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	64,79	64,78
H	5,19	5,23
N	3,43	3,65

20 Příklad 25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-chlor-4-hydroxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 134 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-chlor-4-hydroxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 139 mg (61 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 245 °C. FDMS: m/e = 355. $\alpha^{[D]}_{589} = +17,62$ (c = 1,02 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,88	70,74
H	6,23	6,27
N	3,94	4,10

Příklad 26

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,3-difluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 123 mg (0,78 mmol) kyseliny 2,3-difluorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod

- 5 dusíkovou atmosférou. Poté se přidá další palladiové činidlo a směs se zahřívá po dobu dalších 16 hodin. Směs se potom ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 111 mg (50 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 147 až 148 °C. FDMS: $m/e = 341$. $\alpha^{[D]}_{589} = +70,44$ ($c = 1,08$ v chloroformu).

Analyza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,88	73,79
H	6,20	6,27
N	4,10	4,16

10 Příklad 27

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3,4-difluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 15 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 123 mg (0,78 mmol) kyseliny 3,4-difluorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Poté se přidá další palladiové činidlo a směs se zahřívá po dobu dalších 24 hodin. Směs se potom ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 50 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 130 mg (58 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 143 až 25 148 °C. FDMS: $m/e = 341$. $\alpha^{[D]}_{589} = +65,12$ ($c = 0,97$ v chloroformu).

Analyza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,88	73,90
H	6,20	6,21
N	4,10	3,86

Příklad 28

30

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-fluor-4-hydroxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 35 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 122 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-fluor-4-hydroxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 111 mg (50 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání vyšší než 240 °C. FDMS: $m/e = 339$. $\alpha^{[D]}_{589} = +11,21$ ($c = 1,07$ v chloroformu).
- 40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,31	74,12
H	6,53	6,53
N	4,13	3,88

Příklad 29

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3,4-ethylendioxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 140 mg (0,78 mmol) kyseliny 3,4-ethylendioxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 189 mg (80 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 183 až 189 °C. FDMS: m/e = 363. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,77$ (c = 1,04 v chloroformu).

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	76,01	75,75
H	6,93	6,89
N	3,85	3,62

20

Příklad 30

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/3,5-di(terc.-butyl)-4-hydroxyfenyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 190 mg (0,78 mmol) kyseliny 3,5-di(terc.-butyl)-4-hydroxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 170 mg (58 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání vyšší než 265 °C. FDMS: m/e = 433. $\alpha^{[D]}_{589} = +46,45$ (c = 1,00 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,33	78,52
H	9,06	9,01
N	3,23	2,69

Příklad 31

- 5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 162 mg (0,78 mmol) kyseliny 2-trifluormethyl-4-fluorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 96 mg (38 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 70 °C. FDMS: m/e = 391. $\alpha^{[D]}_{589} = +55,81$ (c = 0,60 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,51	66,97
H	5,41	5,31
N	3,58	3,07

20

Příklad 32

- 25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/1-(4-terc.-butylkarbonylamino)naftyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 211 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-(terc.-butylkarbonylamino)-1-naftylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Poté se přidá další palladiové činidlo a kyselina boritá a směs se zahřívá po dobu dalších 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 239 mg (81 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání vyšší než 260 °C. Sloučenina má teplotu tání vyšší než 260 °C. FDMS: m/e = 454. $\alpha^{[D]}_{589} = +46,85$ (c = 0,51 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,26	80,39
H	7,54	7,87
N	6,16	5,82

40

Příklad 33

- 45 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2chlor-5-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydro-

- benzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 175 mg (0,78 mmol) kyseliny 2-chlor-5-trifluormethylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 170 mg (64 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě oleje. FDMS: $m/e = 407$. $\alpha^{[D]}_{589} = +49,42$ ($c = 0,58$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	64,79	65,65
H	5,19	5,39
N	3,43	3,75

10

Příklad 34

- Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-terc.-butylkarboxamidofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 172 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-(terc.-butylkarboxamido)fenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 213 mg (81 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako voskovité tuhé látky. FDMS: $m/e = 404$. $\alpha^{[D]}_{589} = +54,34$ ($c = 0,45$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,19	77,45
H	7,97	7,93
N	6,92	6,64

30 Příklad 35

- Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(1-diethylkarboxamido)naftyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 211 mg (0,78 mmol) kyseliny 1-(diethylkarboxamido)-2-naftylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 240 mg (40 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 208 až 211 °C. FDMS: $m/e = 454$. $\alpha^{[D]}_{589} = +49,37$ ($c = 0,51$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,26	77,29
H	7,54	7,57
N	6,16	6,11

Příklad 36

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-hydroxy-3-methoxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 131 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-hydroxy-3-methoxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 15 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 91 mg (40 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 247 až 250 °C. FDMS: m/e = 351. $\alpha^{[D]}_{589} = +79,51$ (c = 0,75 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,19	75,13
H	7,17	7,24
N	3,99	3,97

20

Příklad 37

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-terc.-butylkarbonylamino-fenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 50 mg (0,04 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 172 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-terc.-butylkarbonylamino-fenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, 35 aby se dostalo 104 mg (40 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako hnědé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání vyšší než 265 °C. FDMS: m/e = 404. $\alpha^{[D]}_{589} = +49,42$ (c = 0,56 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,19	76,92
H	7,97	8,07
N	6,92	6,73

Příklad 38

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-fluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 109 mg (0,78 mmol) kyseliny 2-fluorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 172 mg (82 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pěny. Sloučenina má teplotu tání 142 až 150 °C. FDMS: m/e = 323. $\alpha^{[D]}_{589} = +77,89$ (c 0,69 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,99	78,09
H	6,86	6,95
N	4,33	4,30

20 Příklad 39

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-methoxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 119 mg (0,78 mmol) kyseliny 2-methoxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 160 mg (73 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 152 až 156 °C. FDMS: m/e = 335. $\alpha^{[D]}_{589} = +77,45$ (c = 0,64 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,77	78,53
H	7,51	7,25
N	4,18	4,35

Příklad 40

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-methylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 106 mg (0,78 mmol) kyseliny 2-methylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod

5 dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 146 mg (70 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfnní tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 82 až 87 °C. FDMS: m/e = 319. $\alpha^{[D]}_{589} = +63,96$ (c = 0,35 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	82,72	82,63
H	7,89	7,95
N	4,38	4,10

Příklad 41

10

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-chlorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 122 mg (0,78 mmol) kyseliny 2-chlorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 186 mg (84 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfnní pěny. Sloučeniny má teplotu tání 111 až 120 °C. FDMS: m/e = 339. $\alpha^{[D]}_{589} = +56,86$ (c = 0,64 v chloroformu).

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,22	74,50
H	6,52	6,46
N	4,12	3,82

25

Příklad 42

30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3,4-dimethoxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

35 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 142 mg (0,78 mmol) kyseliny 3,4-dimethoxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 40 171 mg (72 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfnní pěny. Sloučenina má teplotu tání 108 až 112 °C. FDMS: m/e = 365. $\alpha^{[D]}_{589} = +73,75$ (c = 0,56 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,59	75,88
H	7,45	7,57
N	3,83	3,85

Příklad 43

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 148 mg (0,78 mmol) kyseliny 2-trifluormethylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 15 201 mg (83 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě oleje. FDMS: m/e = 373. $\alpha^{[D]}_{589} = +60,00$ (c = 0,36 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,76	70,55
H	5,94	7,97
N	3,75	3,49

Příklad 44

20 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-fluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 109 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-fluorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 18 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 30 177 mg (84 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 116 až 120 °C. FDMS: m/e = 323. $\alpha^{[D]}_{589} = +81,84$ (c = 0,47 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,99	77,69
H	6,86	6,85
N	4,33	4,11

Příklad 45

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-chinolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 168 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité (připravené v přípravě 9 dále), 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 3-bromchinolinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát

promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 5% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 141 mg (63 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 265 až 266 °C. FDMS: $m/e = 342$. $\alpha^{[D]}_{589} = +88,70$ ($c = 0,84$ v chloroformu).

Příklad 46

10 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-fluor-3-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 162 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-fluor-3-trifluormethylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 18 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 110 mg (43 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: $m/e = 323$. $\alpha^{[D]}_{589} = +51,47$ ($c = 0,52$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,51	67,80
H	5,41	5,46
N	3,58	3,32

Příklad 47

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-methoxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 119 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-methoxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 1,5 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, a potom se provede rekrystalizace z ethylacetátu. Dostane se 173 mg (79 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 150 °C. FDMS: $m/e = 335$. $\alpha^{[D]}_{589} = +73,82$ ($c = 1,01$ v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,77	78,49
H	7,51	7,44
N	4,18	4,43

Příklad 48

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-methoxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 119 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-methoxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 1,5 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 144 mg (66 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 140 °C. FDMS: m/e = 335. $\alpha_{589}^{[D]} = +77,45$ (c = 1,02 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,77	78,53
H	7,51	7,50
N	4,18	3,92

20 Příklad 49

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-fenyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 95 mg (0,78 mmol) kyseliny fenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 139 mg (70 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 155 °C. FDMS: m/e = 305.

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	82,59	82,79
H	7,59	7,59
N	4,59	4,39

Příklad 50

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-chlorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 122 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-chlorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou.

Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 166 mg (75 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 192 °C. FDMS: m/e = 339. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,14$ (c = 1,00 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,22	74,17
H	6,52	6,68
N	4,12	3,97

Příklad 51

10

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-methylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 106 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-methylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 17 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, a potom se provede rekrystalizace z ethylacetátu, aby se dostalo 150 mg (72 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 178 °C. FDMS: m/e = 319. $\alpha^{[D]}_{589} = +77,14$ (c = 1,00 v chloroformu).

25

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	82,72	82,66
H	7,89	7,95
N	4,38	4,20

Příklad 52

30

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3,5-dichlorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 149 mg (0,78 mmol) kyseliny 3,5-dichlorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 1,5 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, a potom se provede rekrystalizace z ethylacetátu, aby se dostalo 145 mg (60 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 172 °C. FDMS: m/e = 374. $\alpha^{[D]}_{589} = +70,91$ (c = 0,55 v chloroformu).

40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,39	67,43
H	5,65	5,67
N	3,74	3,65

Příklad 53

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(1-naftyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 134 mg (0,78 mmol) kyseliny 1-naftylborité, 0,65 ml 1-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml benzenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu

15 sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, a potom se provede rekrystalizace z ethylacetátu, aby se dostalo 116 mg (50 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 159 °C. FDMS: m/e = 355. $\alpha_{589}^{[D]} = +60,00$ (c = 0,50 v chloroformu).

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	84,47	84,73
H	7,09	7,08
N	3,94	3,89

Příklad 54

25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-pyridyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 30 mg (0,03 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 17 mg (0,05 mmol) tetrabutylamoniumbromidu, 148 mg (0,98 mmol) diethyl-(3-pyridyl)boranu, 85 mg (1,4 mmol) práškového hydroxidu draselného a 3 ml dimethyletheru a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 15 ml vody, dvakrát extrahuje vždy 50 ml 10% methanolu v dichlormethanu a dvakrát promyje vždy

35 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 112 mg (56 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 135 °C. FDMS: m/e = 306.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,40	78,37
H	7,24	7,37
N	9,14	9,14

40

Příklad 55

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-bifenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 154 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-bifenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml směsí dichlormethanu a etheru v poměru 3:1 a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 176 mg (76 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 131 °C. FDMS: m/e = 381. $\alpha^{[D]}_{589} = +71,15$ (c = 0,52 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	85,00	84,77
H	7,13	7,31
N	3,67	3,46

Příklad 56

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-fenoxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 167 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-fenoxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 206 mg (80 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 148 až 150 °C. FDMS: m/e = 397. $\alpha^{[D]}_{589} = +64,51$ (c = 0,62 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	81,58	81,47
H	6,85	8,83
N	3,52	3,60

Příklad 57

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-formylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 117 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-formylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku

chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 141 mg (65 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 163 °C. FDMS: m/e = 333.

5

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,25	79,16
H	6,95	6,99
N	4,20	3,92

Příklad 58

- 10 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-formyl-4-hydroxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 129 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-formyl-4-hydroxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Poté se přidá další palladiové činidlo a kyselina boritá a směs se zahřívá po dobu dalších 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, a potom se provede rekrytalizace z ethylacetátu. Dostane se 85 mg (37 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 184 až 187 °C. FDMS: m/e = 349.

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,62	75,86
H	6,63	6,72
N	4,01	3,87

25

Příklad 59

- 30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-dimethylaminofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 129 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-dimethylaminofenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 17 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 119 mg (53 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 197 až 202 °C. FDMS: m/e = 348. $\alpha^{[D]}_{389} = +76,84$ (c = 0,95 v chloroformu).

40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,27	77,92
H	8,10	8,12
N	8,04	7,84

Příklad 60

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(6-hydroxy)naftyl/-10b-methyl-1,2,3,4,-
4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 50 mg (0,04 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 147 mg (0,78 mmol) kyseliny 6-hydroxy-2-naftylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Poté se přidá další palladiové činidlo a kyselina boritá a směs se zahřívá po dobu dalších 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Vodná vrstva se okyslí 5-normální kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 47 mg (20 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání vyšší než 260 °C (za rozkladu). FDMS: m/e = 371.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,83	79,84
H	6,78	6,73
N	3,77	3,25

Příklad 61

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(9-anthracenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,-
10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 159 mg (0,78 mmol) kyseliny 9-anthracenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 48 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 112 mg (43 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě amorfni látky. Sloučenina má teplotu tání 95 až 110 °C. FDMS: m/e = 405. $\alpha^{[D]}_{589} = +45,73$ (c = 0,66 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	85,89	84,93
H	6,71	6,55
N	3,45	3,01

Příklad 62

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(6-benzyloxy)naftyl/-10b-oktahydrobenzo-
[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 200 mg

(0,72 mmol) kyseliny 6-benzyloxy-2-naftylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Poté se přidá další palladiové činidlo a kyselina boritá a směs se zahřívá po dobu dalších 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, a potom rekrytalizací z ethylacetátu. Dostane se 73 mg (24 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 173 až 176 °C. FDMS: m/e = 361. $\alpha^{[D]}_{589} = +66,07$ (c = 0,56 v chloroformu).

10

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	83,26	83,50
H	6,77	6,84
N	3,03	3,03

Příklad 63

15 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-chlorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

20 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 122 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-chlorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 1,5 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 164 mg (74 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfnní pěny. Sloučenina má teplotu tání 158 až 165 °C. FDMS: m/e = 339. $\alpha^{[D]}_{589} = +74,90$ (c = 1,00 v methanolu).

25

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,22	73,95
H	6,52	6,51
N	4,12	4,89

30

Příklad 64

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-fluor)naftyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

35

40 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 148 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-fluor-1-naftylborité, 0,2 ml (1,3 mmol) triethylaminu a 2 ml dimethyletheru a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 188 mg (77 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfnní pěny. Sloučenina má teplotu tání 115 až 125 °C. FDMS: m/e = 373. $\alpha^{[D]}_{589} = +60,78$ (c = 1,02 v chloroformu).

45

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,40	78,80
H	6,48	6,35
N	3,75	3,41

Příklad 65

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/1-(4-methyl)naftyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 145 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-methyl-1-naftylborité, 0,2 ml (1,3 mmol) triethylaminu a 2 ml dimethyletheru a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, a potom rekrystalizací z diethyletheru. Dostane se 36 mg (15 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 175 až 178 °C. FDMS: m/e = 369. $\alpha^{[D]}_{389} = +63,81$ (c = 1,05 v chloroformu).

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	84,51	84,73
H	7,36	7,44
N	3,79	3,54

20

Příklad 66

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5-acenaftenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 154 mg (0,78 mmol) kyseliny 5-acenaftenborité, 0,2 ml (1,3 mmol) triethylaminu a 2 ml dimethyletheru a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 170 mg (69 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání vyšší než 200 °C (za rozkladu). FDMS: m/e = 381. $\alpha^{[D]}_{389} = +61,47$ (c = 0,84 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	85,00	85,24
H	7,13	7,17
N	3,67	3,51

Příklad 67

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(9-fenanthrenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 173 mg (0,78 mmol) kyseliny 9-fenanthrenborité, 0,2 ml (1,3 mmol) triethylaminu a 2 ml dimethyletheru a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 80 mg (30 %) sloučeniny pojmenované

15 v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 218 až 220 °C. FDMS: m/e = 405. $\alpha^{[D]}_{589} = +63,01$ (c = 0,98 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	85,89	86,06
H	6,71	6,83
N	3,45	3,39

20 Příklad 68

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/4-(N-propyl,N-cyklopropylmethylamino)-1-naftyl-/10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 249 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-(N-propyl,N-cyklopropylmethylamino)-1-naftylborité, 1,8 ml 2-molárního roztoku uhličitánu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na

30 teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 50 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 193 mg (64 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě oleje. FDMS: m/e = 466. $\alpha^{[D]}_{589} = +50,52$ (c = 0,95 v chloroformu).

35

Příklad 69

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,3-dimethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 117 mg (0,78 mmol) kyseliny 2,3-dimethylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitánu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 50 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 55 mg

50 (25 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě amorfni látky. Sloučenina má teplotu tání 133 až 140 °C. FDMS: m/e = 333. $\alpha^{[D]}_{589} = +61,90$ (c = 1,05 v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	82,84	82,64
H	8,16	8,07
N	4,20	4,15

Příklad 70

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3,4-methylenedioxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 131 mg (0,78 mmol) kyseliny 3,4-methylenedioxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 130 mg (57 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 146 až 152 °C. FDMS: m/e = 349. $\alpha^{[D]}_{589} = +67,92$ (c = 1,06 v chloroformu).

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,62	75,46
H	6,63	6,77
N	4,01	3,80

20

Příklad 71

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-naftyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 168 mg (0,98 mmol) kyseliny 2-naftylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 126 mg (55 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 221 až 223 °C. FDMS: m/e = 355. $\alpha^{[D]}_{589} = +73,58$ (c = 1,06 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	84,47	84,63
H	7,09	7,06
N	3,94	3,93

Příklad 72

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/1-(2-methyl)naftyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 182 mg (0,98 mmol) kyseliny 2-methyl-1-naftylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 104 mg (44 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 15 196 až 200 °C. FDMS: m/e = 369. $\alpha^{[D]}_{589} = +54,72$ (c = 1,06 v chloroformu).

Analyza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	84,51	84,27
H	7,36	7,42
N	3,79	3,93

20 Příklad 73

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,3-dichlorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 187 mg (0,98 mmol) kyseliny 2,3-dichlorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 50 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 163 mg (79 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 30 131 až 134 °C. FDMS: m/e = 373. $\alpha^{[D]}_{589} = +81,02$ (c = 1,05 v chloroformu).

35

Analyza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,39	68,46
H	5,65	5,70
N	3,74	3,75

Příklad 74

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(N,N-diethylkarboxamido)fenyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 218 mg (0,98 mmol) kyseliny 2-(N,N-diethylkarboxamido)fenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu

24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 180 mg (68 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 147 až 149 °C. FDMS: $m/e = 404$. $\alpha^{[D]}_{589} = +56,86$ ($c = 1,02$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,19	76,99
H	7,97	8,05
N	6,92	6,87

Příklad 75

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-terc.-butylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 139 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-terc.-butylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 163 mg (69 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 141 až 147 °C. FDMS: $m/e = 361$. $\alpha^{[D]}_{589} = +67,88$ ($c = 1,05$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	83,06	83,34
H	8,64	8,72
N	3,87	3,76

Příklad 76

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-n-butylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 139 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-n-butylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 180 mg (77 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 102 až 108 °C. FDMS: $m/e = 361$. $\alpha^{[D]}_{589} = +68,70$ ($c = 1,05$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	83,06	82,98
H	8,64	8,73
N	3,87	3,64

Příklad 77

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3,4-dichlorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

5

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 149 mg (0,78 mmol) kyseliny 3,4-dichlorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 156 mg (64 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 129 až 135 °C. FDMS: m/e = 374. $\alpha^{[D]}_{589} = +68,66$ (c = 1,03 v chloroformu).

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,39	68,37
H	5,65	5,81
N	3,74	3,63

Příklad 78

20

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-trifluormethoxyfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 161 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-trifluormethoxyfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 137 mg (56 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako voskovité tuhé látky. FDMS: m/e = 389. $\alpha^{[D]}_{589} = +48,95$ (c = 1,96 v chloroformu).

25

30

35

Příklad 79

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

40

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 148 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-trifluormethylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 50 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 137 mg (56 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 89 až 89 °C. FDMS: m/e = 373. $\alpha^{[D]}_{589} = +28,90$ (c = 1,04 v chloroformu).

45

50

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,76	70,96
H	5,94	6,00
N	3,75	3,09

Příklad 80

- 5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 148 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-trifluormethylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 180 mg (77 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 64 až 87 °C. FDMS: m/e = 373. $\alpha^{[D]}_{589} = +64,42$ (c = 1,04 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,76	71,04
H	5,94	5,98
N	3,75	3,48

20

Příklad 81

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(6-methoxy)naftyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 158 mg (0,78 mmol) kyseliny 6-methoxynaftyl-2-borité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 17 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 233 mg (93 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 216 až 221 °C. FDMS: m/e = 385. $\alpha^{[D]}_{589} = +59,64$ (c = 0,97 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	81,01	80,72
H	7,06	6,99
N	3,63	3,57

Příklad 82

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-benzothienyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 140 mg (0,78 mmol) kyseliny 2-benzothiofenborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 17 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 70% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla, aby se dostalo 190 mg (81 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 247 až 250 °C. FDMS: m/e = 361. $\alpha^{[D]}_{589} = +93,33$ (c = 0,36 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	76,42	76,29
H	6,41	6,37
N	3,87	3,68

20 Příklad 83

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3,5-dimethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 117 mg (0,78 mmol) kyseliny 3,5-dimethylfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 1,5 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 186 mg (86 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 129 až 130 °C. FDMS: m/e = 333. $\alpha^{[D]}_{589} = +73,31$ (c = 1,00 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	82,84	82,59
H	8,16	8,08
N	4,20	4,01

Příklad 84

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-bifenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 154 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-bifenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného, 1,5 ml toluenu a 1 ml methanolu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod

dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 178 mg (72 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 206 až 207 °C. FDMS: $m/e = 381$. $\alpha^{[D]}_{589} = +63,93$ ($c = 1,01$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	85,00	84,51
H	7,13	6,85
N	3,67	3,37

Příklad 85

10

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-fluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 109 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-fluorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného, 1,5 ml toluenu a 1 ml methanolu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 140 mg (67 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 121 až 122 °C. FDMS: $m/e = 323$. $\alpha^{[D]}_{589} = +79,46$ ($c = 0,99$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,99	77,70
H	6,86	6,85
N	4,33	4,25

25

Příklad 86

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-nitrofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 130 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-nitrofenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného, 1,5 ml toluenu a 1 ml methanolu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 159 mg (70 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako hnědé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 181 až 183 °C. FDMS: $m/e = 350$. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,70$ ($c = 1,04$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,98	71,85
H	6,33	6,22
N	7,99	7,71

Příklad 87

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/3,5-bis(trifluormethyl)fenyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 213 mg (0,78 mmol) kyseliny 3,5-bis(trifluormethyl)fenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného, 1,5 ml toluenu a 1 ml methanolu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 194 mg (68 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 110 až 112 °C. FDMS: m/e = 441. $\alpha_{589}^{[D]} = +80,70$ (c = 1,05 v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	62,58	62,43
H	4,79	4,81
N	3,17	3,40

20

Příklad 88

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/3-chlor-4-fluorfenyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 136 mg (0,78 mmol) kyseliny 3-chlor-4-fluorfenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného, 1,5 ml toluenu a 1 ml methanolu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 170 mg (73 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 114 až 116 °C. FDMS: m/e = 357. $\alpha_{589}^{[D]} = +86,00$ (c = 1,00 v methanolu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,48	70,35
H	5,91	6,00
N	3,91	3,95

Příklad 89

40

45 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/4-(4-ethoxy)bifenyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 189 mg (0,78 mmol) kyseliny 4-(4-ethoxy)bifenylborité, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu

sodného, 1,5 ml toluenu a 1 ml methanolu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 166 mg (60 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 177 až 179 °C. FDMS: m/e = 425. $\alpha^{[D]}_{589} = +66,30$ (c = 1,03 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	81,85	81,64
H	7,34	7,12
N	3,29	3,57

10

Příklad 90

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-aminofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 181 mg (0,78 mmol) hemisulfátu kyseliny 3-aminofenylborité, 1,0 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného, 1,5 ml toluenu a 1 ml methanolu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 170 mg (82 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako hnědé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 230 až 231 °C. FDMS: m/e = 320. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,00$ (c = 1,05 v chloroformu).

25

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,71	78,99
H	7,55	7,55
N	8,74	9,12

30 Příklad 91

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-[3-/(5-dimethylamino-1-naftyl/sulfonylamino/fenyl)]-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

35

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 83 mg (0,27 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 99 mg (0,27 mmol) kyseliny 3-dansylaminofenylborité, 0,3 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného, 0,5 ml toluenu a 0,1 ml methanolu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 94 mg (63 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako žluté tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 130 až 140 °C. FDMS: m/e = 553. $\alpha^{[D]}_{589} = +3,01$ (c = 1,03 v chloroformu).

45

Příklad 92

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(1-naftyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

5

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 500 mg (1,70 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin)palladia (0), 80 mg (0,07 mmol) kyseliny 1-naftylborité, 2,4 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 4 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 200 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití gradientového eluování 0 až 50% methanolem v ethylacetátu. Dostane se 405 mg (70 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé láky. Sloučenina má teplotu tání 247 až 248 °C. FDMS: m/e = 341. $\alpha^{[D]}_{589} = +1,93$ (c = 1,04 v methanolu).

15

Příklad 93

20 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-nitrofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 500 mg (1,70 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 80 mg (0,07 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 426 mg (2,55 mmol) kyseliny 3-nitrofenylborité, 2,4 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 4 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 200 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 50 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za eluování ethylacetátem. Dostane se 456 mg (80 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 223 až 225 °C. FDMS: m/e = 336. $\alpha^{[D]}_{589} = 45,63$ (c = 1,03 v methanolu).

35 Příklad 94

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,4-dichlorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

40 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 200 mg (0,65 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 23 mg (0,02 mmol) kyseliny 2,4-dichlorfenylborité, 2,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 1,5 ml toluenu a míchaní směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml dichlormethanu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 157 mg (65 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 45 až 48 °C. FDMS: m/e = 374.

50

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,39	66,95
H	5,65	5,43
N	3,74	3,82

Dále uvedená skupina příkladů ilustruje alkylace, které jsou odlišné od alkylací z příkladů 1 až 4 popsanych výše a které vedou k modifikaci benzochinolinonového jádra.

5 **Příklad 95**

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(4-chlorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 10 350 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(4-chlorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se suspenduje ve 14 ml terc.-butanolu v baňce propláchnuté dusíkem a k suspenzi se přidá 0,2 ml vodného roztoku methyljodidu o koncentraci 25 mg sloučeniny na ml vody, a potom 330 mg terc.-butoxidu draselného. Směs se míchá za teploty místnosti po dobu 5 hodin a potom se reakční směs vylije na vodu a vzniklá směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické vrstvy se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným
- 15 a odpaří za sníženého tlaku, aby se dostal olej, který se čistí chromatografií na silikagelu na Chromatotronu (Harrison Research Co.), za použití dichlormethanu s obsahem 1 až 3 % methanolu jako elučního činidla. Frakce obsahující požadovanou sloučeninu se spojí a odpaří za sníženého tlaku, aby se dostalo 330 mg tuhé látky, která se krystaluje ze směsi heptanu
- 20 a ethylacetátu. Získá se 254 mg požadované sloučeniny. Sloučenina má teplotu tání 122 až 124 °C. FDMS: m/e = 371. $\alpha^{[D]}_{589} = +60,2$, $\alpha^{[D]}_{365} = +262,55$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,82	68,05
H	5,96	6,00
N	3,77	3,89

25 **Příklad 96**

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(4-methylfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 30 Podle příkladu 95 se methyluje 390 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(4-methylfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a dostane se 280 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 154 až 156 °C. FDMS: m/e = 371. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,6$, $\alpha^{[D]}_{365} = +282,53$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,17	74,95
H	7,17	7,25
N	3,99	4,17

35

Příklad 97

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(fenylsulfonyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

200 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(fenylsulfonyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyluje methyljodidem a dostane se 144 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 165 až 167 °C. FDMS: m/e = 369. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,2$, $\alpha^{[D]}_{365} = +269,7$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	68,27	68,44
H	6,27	6,39
N	3,79	3,69

Příklad 98

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-naftylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 282 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(naftylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyloje methyljodidem podle způsobu popsaného v příkladu 95 a dostane se 137 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 138 až 139,5 °C. FDMS: m/e = 387. $\alpha^{[D]}_{589} = +69,6$, $\alpha^{[D]}_{365} = +261,4$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,48	77,28
H	6,50	6,63
N	3,61	3,71

15

Příklad 99

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-chlorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

20

Způsob z příkladu 95 se použije k methylaci 620 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(2-chlorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a dostane se 420 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 123 až 125 °C. FDMS: m/e = 371. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,0$, $\alpha^{[D]}_{365} = +255,3$ (chloroform).

25

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,82	67,87
H	5,96	5,97
N	3,77	3,94

Příklad 100

30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(3-chlorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

612 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(3-chlorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyloje methyljodidem v podstatě podle způsobu popsaného v příkladu 95.

35 Pokusy o krystalizaci připravené látky jsou neúspěšné a tak se látka charakterizuje jako neprůsvitný bezbarvý olej. Dostane se 525 mg sloučeniny. FDMS: m/e = 371. $\alpha^{[D]}_{589} = +72,9$, $\alpha^{[D]}_{365} = +265,2$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,82	67,60
H	5,96	5,91
N	3,77	3,86

Příklad 101

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-dimethylfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

390 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(2-methylfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo-
[f]chinolin-3-onu se methyduje v podstatě podle způsobu popsaného v příkladu 95 výše. Dostane
se 330 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 105 až 106 °C. FDMS: m/e = 351.
10 $\alpha^{[D]}_{589} = +77,0$, $\alpha^{[D]}_{365} = +282,5$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,17	75,46
H	7,17	7,34
N	3,98	3,95

Příklad 102

15 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(3-methylfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

380 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(3-methylfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo-
[f]chinolin-3-onu se methyduje jak je uvedeno v příkladu 95 výše. Dostane se 290 mg požadova-
né sloučeniny, která má teplotu tání 103 až 104 °C. FDMS: m/e = 351. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,3$,
20 $\alpha^{[D]}_{365} = +292,2$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,17	75,40
H	7,17	7,19
N	3,98	3,98

25 Příklad 103

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(1-naftylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-okta-
hydrobenzo[f]chinolin-3-onu

390 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(1-naftylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-
chinolin-3-onu se methyduje jak je uvedeno v příkladu 95 výše. Dostane se 300 mg požadované
sloučeniny, která má teplotu tání 161 až 162 °C. FDMS: m/e = 387. $\alpha^{[D]}_{589} = +65,2$,
35 $\alpha^{[D]}_{365} = +248,4$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,48	77,64
H	6,50	6,54
N	3,61	3,54

Příklad 104

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-methoxyfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

430 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(2-methoxyfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyduje v podstatě jak je popsáno v příkladu 95 výše.

10 Dostane se 300 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 166 až 167,5 °C. FDMS: m/e = 367. $\alpha^{[D]}_{589} = +72,7$, $\alpha^{[D]}_{365} = +265,1$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,90	71,98
H	6,86	6,64
N	3,81	3,67

15 Příklad 105

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(4-methoxyfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

20 480 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(4-methoxyfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyduje jak je popsáno v příkladu 95 výše. Dostane se 400 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 150 až 151 °C. FDMS: m/e = 367. $\alpha^{[D]}_{589} = +74,1$, $\alpha^{[D]}_{365} = +276,8$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,90	71,95
H	6,86	6,64
N	3,81	3,85

25

Příklad 106

30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(3-chinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

265 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(3-chinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyduje podle způsobu z příkladu 95. Dostane se 255 mg požadované sloučeniny, ve formě amorfní tuhé látky. FDMS: m/e = 388.

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,19	73,94
H	6,23	6,41
N	7,21	7,13

Příklad 107

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-chinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 420 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(2-chinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyduje jak je popsáno v příkladu 95 výše. Dostane se 300 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 175 až 177 °C. FDMS: m/e = 388. $\alpha^{[D]}_{589} = +65,9$, $\alpha^{[D]}_{365}$ = absorbance (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,19	74,01
H	6,23	6,10
N	7,21	7,39

Příklad 108

15 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-fluorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

20 490 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(2-fluorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyduje v podstatě podle způsobu z příkladu 95, uvedeného výše. Dostane se 490 mg požadované sloučeniny, která není krystalická. Sloučenina má teplotu tání 100 až 103 °C. FDMS: m/e = 354. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,5$, $\alpha^{[D]}_{365} = +273,6$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,96	71,21
H	6,24	6,32
N	3,94	4,16

Příklad 109

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(3-fluorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 460 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(3-fluorfenylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyduje podle způsobu z příkladu 95, uvedeného výše. Dostane se 430 mg požadované sloučeniny, která je ve formě oleje. FDMS: m/e = 355. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,5$, $\alpha^{[D]}_{365} = +275,2$ (chloroform).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,96	71,11
H	6,24	6,32
N	3,94	3,98

Příklad 110

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(8-chinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 305 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(8-chinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyloje v podstatě podle způsobu z příkladu 95, uvedeného výše. Dostane se 114 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 241 až 242 °C. FDMS: m/e = 388.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,19	73,98
H	6,23	6,15
N	7,21	7,18

Příklad 111

15 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-pyridylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

20 400 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(2-pyridylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyloje v podstatě podle způsobu z příkladu 95. Dostane se 330 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 174 až 176 °C. FDMS: m/e = 338. $\alpha^{[D]}_{589} = +79,8$, $\alpha^{[D]}_{365} = +288,7$ (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,97	70,70
H	6,55	6,74
N	8,28	8,06

25 Příklad 112

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-benzothiazolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 170 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(2-benzothiazolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se alkyluje methyljodidem v podstatě podle způsobu z příkladu 95. Dostane se 84 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 188 až 189 °C. FDMS: m/e = 394.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,97	66,73
H	5,62	5,65
N	7,10	6,87

35

Příklad 113

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(1-isochinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

140 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(1-isochinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo-
[f]chinolin-3-onu se methyduje v podstatě podle způsobu z příkladu 95. Dostane se 90 mg
10 požadované sloučeniny, která má teplotu tání 196 až 199 °C. FDMS: m/e = 388.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,19	74,08
H	6,23	6,41
N	7,21	7,45

Příklad 114

15 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(4-isochinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

300 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(4-isochinolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo-
[f]chinolin-3-onu se alkyluje v podstatě podle způsobu z příkladu 95. Dostane se 140 mg
20 požadované sloučeniny, která má teplotu tání 161 až 163 °C. FDMS: m/e = 388.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,19	74,05
H	6,23	6,18
N	7,21	7,47

Příklad 115

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(4-pyridylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

390 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(4-pyridylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-
30 chinolin-3-onu se methyduje v podstatě podle způsobu z příkladu 95. Dostane se 228 mg
požadované sloučeniny, která má teplotu tání 157 až 158 °C. FDMS: m/e = 338. $\alpha^{[D]}_{589} = +77,5$,
 $\alpha^{[D]}_{365}$ = absorbance (chloroform).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,97	71,25
H	6,55	6,27
N	8,28	8,27

Příklad 116

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-fenylthio-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

0,22 g (1,9 mmol) terc.-butoxidu draselného se vnese do 5 ml terc.-butanolu v baňce s kulatým
dnem o objemu 25 ml. Do reakční směsi se přidá 0,183 g (0,566 mmol) (4aR)-(10bR)-10b-
methyl-8-fenylthio-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a potom methyljodid,

přičemž se provede krátké ochlazení na vodné lázni. Směs se nechá míchat za teploty místnosti po dobu 18 hodin a potom se zředí ethylacetátem a filtruje, aby se odstranily anorganické sloučeniny. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a dostane se olej, který se trituruje ve směsi hexanu a diethyletheru, aby se usnadnila krystalizace. Rekrystalizací ze směsi ethylacetátu a hexanu se dostane 0,90 g bílých krystalů, které mají teplotu tání 109 až 112 °C. FDMS: 337 M⁺.

Analýza pro C₂₁H₂₃NOS:

Prvek	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,74	74,55
H	6,87	6,79
N	4,15	4,35

10

Příklad 117

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(1-naftyl)-10b-methyl-3,4,a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 22 mg (0,065 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(1-naftyl)-10b-methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,20 ml terc.-butanolu a 22 mg (0,19 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,012 ml (0,19 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 16 mg (70 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu jako žluté tuhé látky, po trituraci ze směsi diethyletheru a hexanů. Sloučenina má teplotu tání 172 až 173 °C. FDMS: m/e = 353.

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	82,92	84,70
H	6,56	6,29
N	3,96	3,55

25

Příklad 118

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-nitrofenyl)-10b-methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 12 mg (0,034 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-nitrofenyl)-10b-methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,10 ml terc.-butanolu a 12 mg (0,10 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,006 ml (0,10 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 9 mg (75 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bílé tuhé látky, po trituraci ze směsi diethyletheru a hexanů. Sloučenina má teplotu tání 175 až 177 °C. FDMS: m/e = 348.

35

Příklad 119

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-nitrofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

40

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 14 mg (0,04 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-nitrofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,10 ml terc.-butanolu a 14 mg (0,12 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,03 ml

(0,08 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 10 mg (70 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 59 až 60 °C. FDMS: m/e = 350.

Příklad 120

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-methylthiofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 20 mg (0,06 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-methylthiofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,10 ml terc.-butanolu a 20 mg (0,18 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,011 ml (0,18 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 15 mg (72 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 115 až 117 °C. FDMS: m/e = 351.

Příklad 121

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-kyanfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 24 mg (0,08 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-kyanfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,20 ml terc.-butanolu a 26 mg (0,24 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,014 ml (0,24 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 20 mg (80 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 148 až 150 °C. FDMS: m/e = 330.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,97	79,77
H	6,71	6,63
N	8,48	8,69

Příklad 122

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-(isopropylkarbonyl)fenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 33 mg (0,10 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-acetylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,25 ml terc.-butanolu a 33 mg (0,33 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,019 ml (0,33 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 20 mg (54 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 101 až 103 °C. FDMS: m/e = 375.

Příklad 123

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-methylsulfonamidofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 33 mg (0,10 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-methylsulfonamidofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,20 ml terc.-butanolu a 30 mg (0,27 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,017 ml (0,27 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 20 mg (56 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě oleje. FDMS: m/e = 398.

15

Příklad 124

20 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-nitrofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 60 mg (0,18 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-nitrofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,3 ml terc.-butanolu a 60 mg (0,54 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,034 ml (0,54 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 50 mg (80 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 130 až 131 °C. FDMS: m/e = 350.

30

Příklad 125

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-kyanfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

35 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 55 mg (0,17 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-kyanfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,4 ml terc.-butanolu a 58 mg (0,51 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,034 ml (0,54 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 50 mg (87 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 54 až 55 °C. FDMS: m/e = 330. $\alpha_{D}^{25} = +74,33$ (c = 0,36 v chloroformu).

40

Příklad 126

45

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(5-fenoxymethyl)thienyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

50 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 70 mg (0,15 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-/2-(5-fenoxymethyl)thienyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,4 ml terc.-butanolu a 58 mg (0,51 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,034 ml (0,54 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 65 mg (90 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky.

Sloučenina má teplotu tání 149 až 151 °C. FDMS: $m/e = 417$. $\alpha^{[D]}_{589} = +68,50$ ($c = 0,89$ v chloroformu).

5 Příklad 127

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-methylthiofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 55 mg (0,16 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-methylthiofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,4 ml terc.-butanolu a 55 mg (0,48 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,031 ml (0,48 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 15 mg (26 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě oleje. FDMS: $m/e = 351$.

Příklad 128

- 20 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,4,5-trifluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 43 mg (0,12 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2,4,5-trifluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,3 ml terc.-butanolu a 42 mg (0,36 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,023 ml (0,36 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 40 mg (89 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě pěny. FDMS: $m/e = 359$.

Příklad 129

- 35 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-[2-/5-(4-fluorfenoxymethyl)thienyl]-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 40 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 47 mg (0,11 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-[2-/5-(4-fluorfenoxymethyl)thienyl]-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,3 ml terc.-butanolu a 38 mg (0,33 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,021 ml (0,33 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 35 mg (71 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 136 až 138 °C. FDMS: $m/e = 435$. $\alpha^{[D]}_{589} = +63,40$ ($c = 0,74$ v chloroformu).

Příklad 130

- 50 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,3,5-trifluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 55 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 35 mg (0,10 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2,3,5-trifluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,3 ml terc.-butanolu a 34 mg (0,30 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá

0,019 ml (0,30 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 30 mg (83 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako pěny. FDMS: $m/e = 359$.

5

Příklad 131

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-fluorenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 31 mg (0,08 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-fluorenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,3 ml terc.-butanolu a 27 mg (0,24 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,015 ml (0,24 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 26 mg (82 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 175 °C (za rozkladu). FDMS: $m/e = 393$.

15

20

Příklad 132

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/3-(2,5-dichlor)thienyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 49 mg (0,13 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-/3-(2,5-dichlor)thienyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,4 ml terc.-butanolu a 45 mg (0,39 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,025 ml (0,39 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 35 mg (69 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako oleje. FDMS: $m/e = 379$.

30

35

Příklad 133

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-nitro-2-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

40

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 48 mg (0,12 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-nitro-2-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,3 ml terc.-butanolu a 40 mg (0,36 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,022 ml (0,36 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 35 mg (70 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 128 až 130 °C. FDMS: $m/e = 418$.

45

Příklad 134

50

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-nitro-4-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

55

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 48 mg (0,12 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-nitro-4-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu,

- 0,3 ml terc.-butanolu a 40 mg (0,36 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,022 ml (0,36 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 38 mg (76 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky.
- 5 Sloučenina má teplotu tání 55 až 57 °C. FDMS: $m/e = 418$. $\alpha^{[D]}_{589} = +60,50$ ($c = 0,16$ v methanolu).

Příklad 135

10

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-chlor-2,3,5,6-tetrafluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 15 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml se naplní 43 mg (0,12 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(4-chlor-2,3,5,6-tetrafluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 0,3 ml terc.-butanolu a 40 mg (0,36 mmol) terc.-butoxidu draselného. K reakční směsi se přidá 0,022 ml (0,36 mmol) methyljodidu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 4 hodin. Směs se zředí ethylacetátem, čistí se chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, a dostane se 30 mg (66 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky.
- 20 Sloučenina má teplotu tání 150 až 151 °C. FDMS: $m/e = 412$. $\alpha^{[D]}_{589} = +68,57$ ($c = 0,12$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	61,25	61,04
H	4,41	4,53
N	3,40	3,22

25 Příklad 136

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-benzylthio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 30 275,2 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-benzylthio-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyduje v podstatě podle způsobu z příkladu 95. Tato látka se čistí na Chromatotronu (deska o tloušťce 2 mm, eluování 3 % methanolem v chloroformu) a potom rekrystaluje z ethylacetátu. Dostane se 150 mg požadované bílé tuhé látky (výtěžek 52 %).
- 35 Sloučenina má teplotu tání 137 až 138 °C. FDMS: $m/e = 351$. $\alpha^{[D]}_{589} = +59,4$ ($c = 0,36$ v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,17	74,90
H	7,17	7,34
N	3,99	4,03

Příklad 137

40

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-fenylthiomethyl-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 45 157 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-fenylthiomethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyduje v podstatě podle způsobu z příkladu 95. Tato látka se čistí na Chromatotronu (deska o tloušťce 2 mm, eluování ethylacetátem), aby se dostalo 134 mg požado-

vané bílé tuhé látky (výtěžek 82 %). Sloučenina má teplotu tání 144 až 146 °C. FDMS: $m/e = 351$. $\alpha^{[D]}_{589} = +78,54$ ($c = 0,5$ v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,17	74,92
H	7,17	7,27
N	3,98	4,19

5

Příklad 138

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-(benzothiazol)thiomethyl-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

202 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-(2-benzothiazol)thiomethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyuluje v podstatě způsobem z příkladu 95. Tato látka se čistí na Chromatotronu (deska o tloušťce 2 mm, eluování ethylacetátem), aby se dostalo 158 mg požadované bílé tuhé látky (výtěžek 76 %). Sloučenina má teplotu tání 182 až 184 °C. FDMS: $m/e = 408$. $\alpha^{[D]}_{589} = +67,61$ ($c = 0,5$ v methanolu).

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,61	67,74
H	5,92	6,03
N	6,86	6,98

Příklad 139

20

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-difenylmethyl-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

109 mg (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-difenylmethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se methyuluje v podstatě způsobem z příkladu 95 uvedeného výše a dostane se 109 mg surové látky, která se čistí chromatograficky, jak je popsáno v příkladu 95 a potom rekrytalizací. Dostane se 33 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 145 až 146 °C. FDMS: $m/e = 396$. $\alpha^{[D]}_{589} = +58,93$ ($c = 0,5$ v chloroformu).

25

Dále uvedená skupina příkladů ukazuje oxidace, které poskytují hexahydrochinoliny, ve kterých skupiny R a R¹ představují vazbu.

30

Příklad 140

35

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(1-naftyl)-10b-methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

K suspenzi 295 mg (0,865 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(1-naftyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu ve 3,5 ml 1,4-dioxanu se přidá 216 mg (1,1 ekvivalentu) DDQ, potom 998 mg (4,5 ekvivalentů) bistrimethylsilyltrifluormethylacetamidu a roztok se míchá za teploty místnosti během 2 hodin a poté se zahřívá na teplotu 100 °C během 20 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí ethylacetátem a promyje 2-molárním roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, odpaří a chromatografuje na silikagelu, při eluování ethylacetátem jako elučním činidlem, po tritraci ze směsi etheru a hexanů se dostane 60 mg (20 %) sloučeniny pojmenované

40

45

v nadpisu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 199 až 201 °C. FDMS: m/e = 339. $\alpha^{[D]}_{589} = +35,98$ (c = 0,67 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	84,92	84,72
H	6,24	5,98
N	4,13	3,85

5

Příklad 141

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-nitrofenyl)-10b-methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

K suspenzi 264 mg (0,786 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-nitrofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu ve 3 ml 1,4-dioxanu se přidá 196 mg (1,1 ekvivalentu) DDQ, potom 911 mg (4,5 ekvivalentů) bistrimethylsilyltrifluormethylacetamidu a roztok se míchá za teploty místnosti během 2 hodin a poté se zahřívá na teplotu 100 °C během 20 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí ethylacetátem a promyje 2-molárním roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, odpaří a chromatografuje na silikagelu, při eluování ethylacetátem jako elučním činidlem, po tritraci ze směsi etheru a hexanů se dostane 55 mg (21 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu jako oranžové tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 205 až 206 °C. FDMS: m/e = 334. $\alpha^{[D]}_{589} = +57,23$ (c = 0,66 v chloroformu).

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,84	71,47
H	5,43	5,49
N	8,38	7,96

Příklad 142

25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-isochinolyl)-10b-methyl-3,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30

K suspenzi 80 mg (0,230 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-isochinolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu v 1,0 ml 1,4-dioxanu se přidá 58 mg (1,1 ekvivalentu) DDQ, potom 270 mg (4,5 ekvivalentů) bistrimethylsilyltrifluormethylacetamidu, roztok se míchá za teploty místnosti během 2 hodin a poté se zahřívá na teplotu 100 °C během 20 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí ethylacetátem a promyje 2-molárním roztokem hydroxidu sodného. Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, odpaří a chromatografuje na silikagelu, při eluování ethylacetátem jako elučním činidlem, po tritraci ze směsi etheru a hexanů se dostane 18 mg (24 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 248 °C (za rozkladu). FDMS: m/e = 340.

40

Příprava 6

Způsob přípravy (4aR)-(10Rb)-8-formyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45

1,5 ml 1,4-molárního roztoku methylithia v diethyletheru se přidá k 0,500 g (1,7 mmol) (4aR)-(10bR)-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu ve 25 ml

bezvodého tetrahydrofuranu, který byl ochlazen na isopropanolové ledové lázni pod dusíkovou atmosférou, a vše se míchá po dobu 15 minut předtím, než se přidají 2,0 ml (3,4 mmol) 1,7-molárního roztoku terc.-butyllithia v pentanu. Po 30 minutách se přidá 0,4 ml dimethylformamidu a směs se nechá ohřát na teplotu 0 °C a potom se přidá dalších 0,2 ml dimethylformamidu. Ledová lázeň se odstraní a reakce se ukončí přidáváním 1-normální kyseliny chlorovodíkové, k dosažení hodnoty pH 2. Potom se reakční směs extrahuje 10% isopropanolem v chloroformu. Spojené organické extrakty se dobře promyjí vodou, vysuší síranem sodným a odpaří. Výsledná látka se suspenduje v diethyletheru, předtím než se provede krystalizace z 50% ethylacetátu v hexanu. Získají se bělavé krystaly, které mají teplotu tání 185 až 189 °C. FDMS: 243 M⁺.

Analýza pro C₁₅H₁₇NO₂:

vypočteno: 74,05 % C, 7,04 % H, 5,76 % N,

nalezeno: 73,85 % C, 7,11 % H, 5,91 % N.

Příprava 7

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-karboxy-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

V tříhrdlé baňce s kulatým dnem, vysušené nad plamenem, která je vybavena magnetickým míchadlem a přívodem dusíku, se rozpustí 0,500 g (1,7 mmol) (4aR)-(10bR)-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu. Roztok se ochladí na teplotu -78 °C a zpracuje s 1,7 ml (2,4 mmol) 1,4-molárního etherického roztoku methyllithia, přikapaného během 2 minut. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut a potom se přikape 2,9 ml (5,0 mmol) 1,7-molárního roztoku terc.-butyllithia v pentanu. Poté co je ukončeno přidávání, suspenze se zpracuje s přebytkem oxidu uhličitého (získávaného ze suchého ledu, sušen vedením přes síran vápenatý), který je zaváděn pod povrch po dobu 2 minut. Směs se nechá ohřát na teploty místnosti a okyslí 1-normální vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Směs se extrahuje 10% isopropanolem v chloroformu a organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla za sníženého tlaku se dostane 520 mg surové látky, která je znečištěna kyselinou pivalovou. Triturace s ethylacetátem skýtá 322 mg sloučeniny, jako bílého prášku. Sloučenina má teplotu tání vyšší než 320 °C. FDMS: m/e = 259.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	69,48	69,51
H	6,61	6,63
N	5,40	5,18

Příklad 143

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(fenyلكarboxamido)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 50 ml se vnese 100 mg (0,37 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-karboxy-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a 2 ml benzenu. K míchané směsi se injekční stříkačkou přikape 1,1 mmol oxalylchloridu a poté katalytické množství (jedna kapka) dimethylformamidu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 25 minut a potom se odpaří těkavé podíly za sníženého tlaku. Ke kyselému roztoku chloridu se přidá 1 ml tetrahydrofuranu a potom roztok 4 ekvivalentů anilinu a pyridinu v 1 ml tetrahydrofuranu za teploty 0 °C. Směs se ohřeje na teplotu místnosti, zředí 50 ml chloroformu a promyje dvakrát vždy 25 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 25 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát vždy 25 ml vody a dvakrát vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří

a chromatografují na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 24 mg (19 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni žluté pěny. FDMS: m/e = 348.

5 Příklad 144

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-benzyloxykarbonyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 50 ml se vnese 100 mg (0,37 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-karboxy-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a 2 ml benzenu. K míchané směsi se injekční stříkačkou přikape 1,1 mmol oxalylchloridu a poté katalytické množství (jedna kapka) dimethylformamidu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 25 minut a potom se odpaří těkavé podíly za sníženého tlaku. Ke kyselému roztoku chloridu
- 15 se přidá 1 ml tetrahydrofuranu a potom roztok 4 ekvivalentů benzylalkoholu a pyridinu v 1 ml tetrahydrofuranu za teploty 0 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, zředí 50 ml chloroformu a promyje dvakrát vždy 25 ml 0,1-molární kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 25 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, dvakrát vždy 25 ml vody a dvakrát vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným,
- 20 odpaří a chromatografují na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 11 mg (8 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni žluté pěny. FDMS: m/e = 349.

25 Příklad 145

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-fenoxykarbonyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 30 Do baňky s kulatým dnem o objemu 50 ml se vnese 300 mg (1,10 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-karboxy-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a 6 ml benzenu. K míchané směsi se injekční stříkačkou přikape 3,3 mmol oxalylchloridu a poté katalytické množství (jedna kapka) dimethylformamidu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 75 minut a potom se odpaří těkavé podíly za sníženého tlaku. K reakční směsi
- 35 se přidají 4 ml tetrahydrofuranu a potom roztok 4 ekvivalentů fenolu a pyridinu ve 2 ml tetrahydrofuranu za teploty 0 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, zředí 50 ml ethylacetátu a promyje dvakrát vždy 25 ml 0,1-normální kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 25 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, dvakrát vždy 25 ml vody a dvakrát vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným,
- 40 odpaří a chromatografují na silikagelu, při použití gradientového eluování 0 až 2 % methanolu v dichlormethanu a potom dodatečně chromatografují při použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla, aby se dostalo 43 mg (11 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako žluté tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 194 až 196 °C. FDMS: m/e = 349. $\alpha_{589}^{[D]} = +78,53$ (c = 1,00 v chloroformu).
- 45

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,62	75,44
H	6,63	6,74
N	4,01	4,00

Příklad 146

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(benzylkarboxamido)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 50 ml se vnese 100 mg (0,37 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-karboxy-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a 2 ml benzenu. K míchané směsi se injekční stříkačkou přikape 1,1 mmol oxalylchloridu a poté katalytické množství (jedna kapka) dimethylformamidu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 25 minut a potom se odpaří těkavé podíly za sníženého tlaku. K reakční směsi se přidá 1 ml tetrahydrofuranu a potom roztok 4 ekvivalentů benzylaminu a pyridinu v 1 ml tetrahydrofuranu za teploty 0 °C. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, zředí 50 ml chloroformu a promyje dvakrát vždy 25 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 25 ml 10% vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, dvakrát vždy 25 ml vody a dvakrát vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a chromatografují na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 40 mg (30 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni hnědé pěny. FDMS: m/e = 362.

20

Příklad 147

25 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-difenylmethoxykarbonyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Pod dusíkovou atmosférou se rozpustí 100 mg 4,10b-dimethyl-8-karboxy-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a 66 mg 1,1'-karbonyldiimidazolu v 5 ml bezvodého dimethylformamidu a vše se míchá po dobu 1 hodiny. Potom se k reakční směsi přidá 74 mg benzhydrolu a vše se míchá po dobu 18 hodin, stále za teploty místnosti. Těkavé podíly se potom odpaří za vysokého vakua a odparek se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a promyje 40 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 40 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a nakonec 40 ml roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 141 mg znečištěné látky, která se vyčistí chromatografií na silikagelu, při použití ethylacetátu jako elučního činidla. Získá se 91 mg (57 %) požadované sloučeniny. Její analytický vzorek se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a vody. Sloučenina má teplotu tání 130 až 131 °C. FDMS: m/e = 439.

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,24	79,49
H	6,65	6,54
N	3,19	3,28

40

Příklad 148

45 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-difenylmethoxykarboxamido-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

150 mg 4,10b-dimethyl-8-karboxy-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu a 66 mg 1,1'-karbonyldiimidazolu se rozpustí ve 4 ml bezvodého dimethylformamidu. Reakční směs se míchá pod dusíkovou atmosférou za teploty místnosti po dobu 4 hodin. K roztoku se potom přidá 108 µl difenylmethylaminu a vše se míchá po dobu 36 hodin. Směs se potom odpaří za vysokého vakua a odparek se vyjme chloroformem a promyje 1-normální kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a nakonec rozto-

50

kem chloridu sodného. Organická vrstva se potom vysuší, filtruje a odpaří za sníženého tlaku, aby se dostalo 246 mg znečištěné látky. Tato látka se potom čistí na Chromatotronu, při eluování ethylacetátem. Frakce obsahující produkt se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu, aby se získalo 94 mg (40 %) požadované sloučeniny. Sloučenina má teplotu tání 210 až 211 °C.

5 FDMS: $m/e = 438$.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,42	79,27
H	6,89	6,99
N	6,39	6,42

Dále uvedené přípravy a příklady ilustrují syntézy sloučenin, při které se využívá sloučeniny s benzochinolinonovým jádrem substituovaným skupinou SH.

10

Příprava 8

15 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

K roztoku 5,88 g (20 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu ve 300 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 158 ml 1,4-molárního roztoku methyllithia v diethyletheru za teploty -78 °C. Směs se nechá míchat za teploty -78 °C po dobu 20 minut a potom se přidá 26 ml 1,7-molárního terc.-butyllithia v pentanu. Směs se míchá dalších 90 minut a potom se za teploty -78 °C přidá 14,1 g (40 mmol) N,N-diisopropylthiuramdisulfidu v 80 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá po dobu 15 minut, potom se chladicí lázeň odstraní a směs se nechá ohřát na teploty místnosti. K reakční směsi se přidá 100 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové, organická fáze se oddělí a promyje 200 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové, dvakrát vždy 200 ml 10% roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a dvakrát vždy 200 ml roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, při gradientovém eluování s použitím 100% ethylacetátu a 5% methanolu v ethylacetátu. Dostane se 6,14 g (79 %) látky, která se rozpustí v 61 ml terc.-butanolu a k vzniklému roztoku se přidá 7,42 g (62,8 mmol) terc.-butoxidu draselného. Směs se nechá míchat za teploty místnosti po dobu 30 minut, kdy přejde na homogenní, ochladí na teplotu 0 °C a z přikapávací nálevky se přikape 62,8 mmol methyljodidu v 10 ml terc.-butanolu. Chladicí lázeň se odstraní a směs se nechá míchat za teploty místnosti po dobu 16 hodin. Reakční směs se potom zředí 300 ml ethylacetátu, organická fáze se oddělí, promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří. Získá se 6,08 g (96 %) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/(N,N-diisopropyl)thiuramyl/-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, který má teplotu tání 181 až 182 °C. FDMS: $m/e = 404$. $\alpha_{D}^{25} = +72,11$ ($c = 2,01$ v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	65,30	65,11
H	7,97	7,96
N	6,92	7,07

40 6,08 g (15,0 mmol) výše charakterizovaného thiuramu se rozpustí v 250 ml kyseliny trifluoroctové a zahřívá na teplotu 72 °C po dobu 16 hodin. Roztok se ochladí, těkavé podíly se odpaří na rotační odparce a výsledný olej se rozpustí v chloroformu. Organická vrstva se dvakrát promyje vždy 200 ml 10% roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a potom dvakrát vždy 200 ml roztoku chloridu sodného. Organický extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří. Dostane se 45 3,80 g (96 %) 8-merkaptosloučeniny pojmenované v nadpise, jako oleje, který se použije přímo bez dalšího čištění.

Příklad 149

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-thiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitany draselného, 75 mg (0,46 mmol) 2-bromthiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 30 mg (23 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 140 až 142 °C. FDMS: m/e = 344.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	62,76	62,52
H	5,85	5,96
N	8,13	7,93

Příklad 150

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-benzoxazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitany draselného, 71 mg (0,46 mmol) 2-chlorbenzoxazolu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 65 mg (45 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 378.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	69,82	67,82
H	5,86	6,55
N	7,40	7,15

Příklad 151

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-pyrimidinylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitany draselného, 53 mg (0,46 mmol) 2-chlorpyrimidinu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu,

za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 30 mg (23 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě oleje. FDMS: $m/e = 339$.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,23	67,55
H	6,24	5,88
N	12,38	12,25

5

Příklad 152

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-pyrazinylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 53 mg (0,46 mmol) 2-chlorpyrazinu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 63 mg (49 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 94 až 95 °C. FDMS: $m/e = 339$. $\alpha^{[D]}_{589} = +88,14$ ($c = 0,92$ v chloroformu).

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,23	67,26
H	6,24	6,04
N	12,38	11,90

Příklad 153

25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-chinoxalinylythio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 76 mg (0,46 mmol) 2-chlorchinoxalinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 82 mg (55 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která tvoří amorfní pěnu. FDMS: $m/e = 389$. $\alpha^{[D]}_{589} = +68,96$ ($c = 0,81$ v chloroformu).

35

Příklad 154

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(3-fenyl)tetrazolylthio/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 83 mg (0,46 mmol) 2-chlor-3-fenyltetrazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 81 mg (53 %) sloučeniny pojmenované

15 v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 128 až 130 °C. FDMS: m/e = 405. $\alpha^{[D]}_{589} = +69,47$ (c = 0,57 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	65,16	65,35
H	5,72	5,85
N	17,27	17,08

20 Příklad 155

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(5-trifluormethyl)pyridylthio/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 84 mg (0,46 mmol) 2-chlor-5-trifluormethylpyridinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 90 mg (58 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 134 až 140 °C. FDMS: m/e = 406. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,80$ (c = 0,42 v chloroformu).

30

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	62,05	61,89
H	5,21	5,31
N	6,89	6,72

Příklad 156

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-indazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 158 mg (1,14 mmol) 1-(terc.-butoxykarbonyl)-3-chlorindazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin.

Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 60 mg (16 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako oleje. FDMS: $m/e = 377$.

5

Příklad 157

10 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(4-isopropyl)benzothiazolylthio/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 161 mg (0,76 mmol) 2-chlor-4-isopropylbenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 57 mg (34 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 166 až 170 °C. FDMS: $m/e = 436$.

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	68,77	68,56
H	6,46	6,29
N	6,42	6,36

Příklad 158

25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(6-chlor-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 155 mg (0,76 mmol) 2,6-dichlorbenzothiazolu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 86 mg (53 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 150 až 162 °C. FDMS: $m/e = 429$. $\alpha_{589}^{[D]} = +63,53$ ($c = 0,66$ v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	61,60	60,89
H	4,93	5,35
N	6,53	6,10

40

Příklad 159

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-methyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 155 mg (0,76 mmol) 2-chlor-4-methylbenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 66 mg (43 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 134 až 142 °C. FDMS: m/e = 408. $\alpha^{[D]}_{589} = +62,80$ (c = 0,74 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,61	67,41
H	5,92	6,11
N	6,86	6,63

20 Příklad 160

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5-nitro-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 99 mg (0,46 mmol) 2-chlor-5-nitrobenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se
30 potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 97 mg (58 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 96 až 100 °C. FDMS: m/e = 439. $\alpha^{[D]}_{589} = +61,35$ (c = 0,64 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	60,12	59,85
H	4,82	5,09
N	9,56	9,35

Příklad 161

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(6-methoxy-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 92 mg (0,46 mmol) 2-chlor-6-methoxybenzothiazolu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs

se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 76 mg (47 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfnní tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 102 až 107 °C. FDMS: m/e = 424. $\alpha^{[D]}_{589} = +64,29$ (c = 0,71 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	65,07	64,81
H	5,70	5,98
N	6,60	6,40

Příklad 162

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-fluor-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 86 mg (0,46 mmol) 2-chlor-4-fluorbenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 91 mg (58 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfnní tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 140 až 145 °C. FDMS: m/e = 412. $\alpha^{[D]}_{589} = +70,06$ (c = 0,52 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	64,05	64,29
H	5,13	5,21
N	6,79	6,97

Příklad 163

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-nafto[1,2-d]thiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 101 mg (0,46 mmol) 2-chlor-nafto[1,2-d]thiazolu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 94 mg (56 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfnní tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 179 až 184 °C. FDMS: m/e = 444. $\alpha^{[D]}_{589} = +60,59$ (c = 0,67 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,24	69,95
H	5,44	5,50
N	6,30	6,16

Příklad 164

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-chlorbenzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 94 mg (0,46 mmol) 2,4-dichlorbenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 80 mg (49 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 207 až 209 °C. FDMS: m/e = 429. $\alpha^{[D]}_{589} = +63,86$ (c = 0,57 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	61,60	61,80
H	4,93	5,13
N	6,53	6,45

20 Příklad 165

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5,6-dichlor-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 110 mg (0,46 mmol) 2,5,6-trichlorbenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 54 mg (31 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 463.

35 Příklad 166

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5-nitro-2-pyridylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 93 mg (0,46 mmol) 2-brom-5-nitropyridinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 106 mg (73 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučeniny má teplotu tání 188 až 191 °C. FDMS: m/e = 383. $\alpha^{[D]}_{589} = +57,07$ (c = 0,68 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	62,64	62,09
H	5,52	5,76
N	10,96	10,40

Příklad 167

- 5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-nitro-2-pyridylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 73 mg (0,46 mmol) 2-chlor-3-nitropyridinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 90% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 95 mg (65 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 80 až 84 °C. FDMS: m/e = 383. $\alpha^{[D]}_{589} = +73,78$ (c = 0,49 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	62,64	62,94
H	5,52	5,68
N	10,96	10,92

20

Příklad 168

- 25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(6-nitro-2-chinolythio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 96 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 96 mg (0,46 mmol) 2-chlor-6-nitrochinolinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 88 mg (53 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako hnědé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 195 až 196 °C. FDMS: m/e = 433. $\alpha^{[D]}_{589} = +64,56$ (c = 0,78 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,49	66,25
H	5,35	5,51
N	9,69	9,41

Příklad 169

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5-nitro-2-chinolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 31 mg (0,12 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitany draselného, 30 mg (0,14 mmol) 2-chlor-5-nitrochinolinu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 29 mg (56 %) sloučeniny pojmenované

15 v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 149 až 154 °C. FDMS: m/e = 433. $\alpha^{[D]}_{589} = +60,00$ (c = 0,10 v chloroformu).

Příklad 170

20 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(8-nitro-2-chinolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitany draselného, 96 mg (0,46 mmol) 2-chlor-8-nitrochinolinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80 až 100% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 90 mg (55 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, kterou tvoří tuhá látka. Sloučenina má teplotu tání 199 až 200 °C. FDMS: m/e = 433. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,80$ (c = 0,42 v chloroformu).

Analyza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,49	66,28
H	5,35	5,52
N	9,69	9,47

Příklad 171

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(6-fenyl-3-pyridazinythio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitany draselného, 88 mg (0,46 mmol) 3-chlor-6-fenylpyridazinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 77 mg (49 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 199 až 200 °C. FDMS: m/e = 415. $\alpha^{[D]}_{589} = +67,26$ (c = 0,63 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	72,26	72,06
H	6,06	6,21
N	10,11	9,93

Příklad 172

- 5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-fenyl-4-chinazolinylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 111 mg (0,46 mmol) 4-chlor-2-fenylchinazolinu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80 až 100% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 112 mg (63 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 185 až 193 °C. FDMS: m/e = 465. $\alpha^{[D]}_{589} = +49,59$ (c = 0,57 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,81	73,56
H	5,84	5,94
N	9,02	8,95

20

Příklad 173

- 25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(6-fluor-2-chinolythio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 84 mg (0,46 mmol) 2-chlor-6-fluorchinolinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 96 mg (62 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 152 až 155 °C. FDMS: m/e = 406. $\alpha^{[D]}_{589} = +63,16$ (c = 0,61 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,91	70,76
H	5,70	5,83
N	6,89	6,81

Příklad 174

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(8-fluor-2-chinolythio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkpto-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 84 mg (0,46 mmol) 2-chlor-8-fluorchinolinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 78 mg (50 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 406. $\alpha^{[D]}_{589} = +63,29$ (c = 0,56 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,91	71,15
H	5,70	5,82
N	6,89	6,94

20 Příklad 175

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-thieno[3,2-c]pyridylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkpto-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 78 mg (0,46 mmol) 4-chlorthieno[3,2-c]pyridinu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 37 mg (25 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 196 až 197 °C. FDMS: m/e = 394. $\alpha^{[D]}_{589} = +75,17$ (c = 0,57 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,97	66,70
H	5,62	5,70
N	7,10	6,88

Příklad 176

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(10-oxo-10H-2-pyridazino[6,1-b]chinazolythio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkpto-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 107 mg (0,46 mmol) 2-chlor-10H-pyridazino[6,1-b]chinazolin-10-onu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu

- 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, při gradientovém eluování za použití 0 až 10% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 103 mg (62 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 110 až 114 °C. FDMS: m/e = 456. $\alpha^{[D]}_{589} = +54,77$ (c = 0,49 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	68,40	68,22
H	5,30	5,31
N	12,27	12,01

10 Příklad 177

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-fenyl-1-isochinolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 15 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 86 mg (0,33 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 95 mg (0,40 mmol) 1-chlor-3-fenylisochinolinu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom
20 ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 64 mg (42 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě bělavé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 183 až 189 °C. FDMS: m/e = 464. $\alpha^{[D]}_{589} = +54,61$ (c = 0,53 v chloroformu).

25

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,55	77,26
H	6,07	6,16
N	6,03	6,16

Příklad 178

- 30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-methyl-2-chinolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 37 mg (0,14 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 30 mg (0,17 mmol) 2-chlor-3-methylchinolinu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom
35 ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 9 mg (16 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 185 až 193 °C. FDMS: m/e = 402.

40

Příklad 179

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/3-fenyl-(4-methoxyfenyl)-2-chinolylthio/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 60 mg (0,23 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitany draselného, 95 mg (0,27 mmol) 2-chlor-3-fenyl-4-(4-methoxyfenyl)chinolinu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 15 56 mg (43 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 239 až 242 °C. FDMS: m/e = 570. $\alpha^{[D]}_{589} = +45,00$ (c = 1,40 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,86	77,58
H	6,00	6,12
N	4,91	4,94

20 Příklad 180

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/3-(1,2-benzisothiazolyl)thio/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitany draselného, 78 mg (0,46 mmol) 3-chlor-1,2-benzisothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, při gradientovém eluování, za použití 80 až 100% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 30 54 mg (36 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 394.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,97	67,05
H	5,62	5,83
N	7,10	7,03

Příklad 181

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(4,6-difenyl)pyridylthio/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 78 mg (0,30 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitany draselného, 95 mg (0,36 mmol) 2-chlor-4,6-difenylypyridinu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se

potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 40 mg (27 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. FDMS: $m/e = 490$. $\alpha^{[D]}_{589} = +37,97$ ($c = 0,39$ v chloroformu).

Příklad 182

10 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-methoxy-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 92 mg (0,46 mmol) 2-chlor-4-methoxybenzothiazolu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a čtyřikrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 107 mg (66 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 200 až 205 °C. FDMS: $m/e = 424$. $\alpha^{[D]}_{589} = +60,56$ ($c = 0,96$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	65,07	64,43
H	5,70	5,55
N	6,60	7,81

25

Příklad 183

30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-brom-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 114 mg (0,46 mmol) 2-chlor-4-brombenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 142 mg (79 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bělavé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 206 až 210 °C. FDMS: $m/e = 474$. $\alpha^{[D]}_{589} = +56,25$ ($c = 0,59$ v chloroformu).

40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	55,81	55,63
H	4,47	4,62
N	5,92	6,16

Příklad 184

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-fenyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 113 mg (0,46 mmol) 2-chlor-4-fenylbenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a čtyřikrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 110 mg (61 %) sloučeniny

15 pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 470. $\alpha^{[D]}_{589} = +53,51$ (c = 0,66 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,46	71,22
H	5,57	5,69
N	5,95	5,82

20 Příklad 185

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4,7-dimethylbenzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 91 mg (0,46 mmol) 2-chlor-4,7-dimethylbenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla, aby se dostalo 111 mg (69 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 422. $\alpha^{[D]}_{589} = +63,27$ (c = 0,95 v chloroformu).

30

35

Příklad 186

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-propylthiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 97 mg (0,46 mmol) 2-chlor-4-propylbenzothiazolu a 1 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a šestkrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla, aby se dostalo 116 mg (70 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. FDMS: m/e = 436. $\alpha^{[D]}_{589} = +45,00$ (c = 0,80 v chloroformu).

50

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	68,77	68,50
H	6,46	6,57
N	6,42	6,44

Příklad 187

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 200 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 1,36 g (5,20 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 2,16 g (15,6 mmol) uhličitanu draselného, 1,23 g (6,20 mmol) 2-chlor-4-ethylbenzothiazolu a 14 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 750 ml ethylacetátu a šestkrát promyje vždy 250 ml roztoku chloridu sodného. Spojené
15 organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla, aby se dostalo 1,51 g (69 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 422. $\alpha^{[D]}_{589} = +62,74$ (c = 0,67 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	68,21	68,40
H	6,20	6,22
N	6,63	6,49

20

Příklad 188

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-trifluormethoxy-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkapt-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 117 mg (0,46 mmol) 2-chlor-4-trifluormethoxybenzothiazolu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a čtyřikrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 141 mg (77 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 168 až
35 173 °C. FDMS: m/e = 478. $\alpha^{[D]}_{589} = +57,89$ (c = 0,59 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	57,73	57,50
H	4,42	4,52
N	5,85	5,78

Příklad 189

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4,7-di(terc.-butyl)-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkpto-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 130 mg (0,46 mmol) 2-chlor-4,7-di(terc.-butyl)benzothiazolu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a čtyřikrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chroma-
15 tografii na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla, aby se dostalo 33 mg (17 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 506.

Příklad 190

20 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-methyl-7-trifluormethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se vnese 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-merkpto-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 158 mg (1,14 mmol) uhličitanu draselného, 116 mg (0,46 mmol) 2-chlor-4-methyl-7-trifluormethylbenzothiazolu a 1,5 ml bezvodého dimethylformamidu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 60 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Reakční směs se potom ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a čtyřikrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří
30 a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 80% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla, aby se dostalo 94 mg (52 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 50 až 54 °C. FDMS: m/e = 476.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	60,49	60,79
H	4,86	5,14
N	5,88	5,75

35

Příklad 191

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-isochinolylmethylthio)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 K míchanému roztoku 100 mg (0,38 mmol) (4aR)-(10bR)-8-thio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu ve 2 ml dimethylformamidu se přidá 158 mg (1,14 mmol) práškového uhličitanu draselného a potom 89 mg (0,4 mmol) 3-brommethylisochinolinu. Směs se profoukne dusíkem a zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 14 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se znovu extrahuje ethylacetátem a spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla se dostane surová látka, která se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu, při použití 0,5% vodného roztoku hydroxidu amonného a ethylacetátu jako elučního činidla, s následující krystalizací z ethylacetátu. Jako
50 krystalická tuhá látka se dostane 91 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, která má teplotu tání

129 až 130 °C. FDMS: m/e = 402. OR (c = 1,0 v methanolu) @ 589 nM, +64,2°, @ 365 nM, +226,7°.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,59	74,87
H	6,51	6,45
N	6,96	7,09

5

Příklad 192

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-benzothiazolymethylthio)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

K míchanému roztoku 100 mg (0,38 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-thio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu ve 2 ml dimethylformamidu se přidá 158 mg (1,14 mmol) práškového uhličitanu draselného a potom 73 mg (0,4 mmol) 2-chlormethylbenzothiazolu. Směs se profoukne dusíkem a zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 14 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se znovu extrahuje ethylacetátem a spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem sodným. Odstraněním rozpouštědla se dostane surová látka, která se čistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu, při použití 0,5% vodného roztoku hydroxidu amonného a ethylacetátu jako elučního činidla, s následující krystalizací z diethyletheru a ethylacetátu. Jako krystalická tuhá látka se dostane 55 mg sloučeniny pojmenované v nadpisu, která má teplotu tání 78 až 80 °C. FDMS: m/e = 408. OR (c = 0,3 v methanolu) @ 589 nM, +66,3°.

15

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,61	67,51
H	5,92	6,05
N	6,86	6,63

25

Příklad 193

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(7-chlor-2-benzothiazolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30

303 mg 2,7-dichlorbenzothiazolu a 316 mg uhličitanu draselného se rozpustí ve 3 ml bezvodého dimethylformamidu. K roztoku se přidá 400 mg (4aR)-(10bR)-8-thio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu rozpuštěného v 6 ml dimethylformamidu a směs se zahřívá na teplotu 60 °C za míchání přes noc. Směs se potom zředí 60 ml ethylacetátu a čtyřikrát promyje roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří, aby se dostalo 638 mg nečisté látky, která se odpaří za vysokého vakua a čistí se rotační chromatografií na silikagelu, při eluování ethylacetátem. Dostane se 195 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 90 až 91 °C. FDMS: m/e = +428.

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	61,60	61,83
H	4,93	5,09
N	6,53	6,49

Příklad 194

5 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(5-chlor-2-benzothiazolylthio)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

400 mg (4aR)-(10bR)-8-thio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se nechá reagovat s 2,5-dichlorbenzothiazolem jak je popsáno v příkladu 193 a získá se 56 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 179 až 180 °C. FDMS: m/e = +428.

10

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	61,60	61,30
H	4,93	4,89
N	6,53	6,51

Příklad 195

15 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-difenylylmethylthio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

500 mg (4aR)-(10bR)-8-thio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se rozpustí v 12,5 ml dimethylformamidu a k roztoku se přidá 789 mg uhlíčitanu draselného a potom 405 µl difenylchlormethanu. Směs se míchá za teploty 60 °C po dobu 18 hodin, ochladí a rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se třikrát promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 896 mg surové látky, která se čistí na Chromatotronu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, a frakce obsahující požadovanou sloučeninu se rekrystalují ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se 146 mg požadované sloučeniny. Tato sloučenina má teplotu tání 102 až 104 °C. FDMS: m/e = +427. $\alpha^{[D]}_{589} = 60,28$.

20

25

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,65	78,65
H	6,84	6,72
N	3,28	3,47

30 Dále uvedené přípravy a příklady ilustrují syntézu sloučenin podle tohoto vynálezu přes meziprodukt, který obsahuje substituent odvozený od kyseliny borité na benzochinolinonovém jádru.

Příprava 9

35

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité

40 K roztoku 5,0 g (16,2 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-dimethyl-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu v 500 ml bezvodého tetrahydrofuranu se přidá 37,5 ml 1,3-molárního roztoku terc.-butyllithia v cyklohexanu za teploty -78 °C. Směs se nechá míchat za teploty -78 °C po dobu 75 minut a potom se k němu přikape roztok 2,0 ekvivalentů triisopropylborátu ve 12,5 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá dalších 45 minut, chladicí lázeň se potom odstraní a směs se nechá ohřát na teplotu místnosti. Reakce ve směsi se přeruší přidáním 50 ml 5-normální kyseliny chlorovodíkové a těkavé podíly se odpaří na rotační odparce. Směs se potom zpracuje s 35 ml 5-normálního roztoku hydroxidu sodného a extrahuje 300 ml tetrahydrofuranu. Organický extrakt se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří. Výsled-

45

ná tuhá látka se zahřívá ve vroucím ethylacetátu po dobu 15 minut, potom se filtruje, zatímco zůstává stále horká, a dostane se 3,65 g (82 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 200 °C (za rozkladu). $\alpha^{[D]}_{589} = +72,27$ ($c = 0,89$ v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	65,96	65,74
H	7,38	7,73
N	5,13	4,94

5

Příklad 196

10 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(3-chinoly)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 168 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 3-bromchinolinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 5% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dosta-
20 lo 141 mg (63 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 265 až 266 °C. FDMS: $m/e = 342$. $\alpha^{[D]}_{589} = +88,70$ ($c = 0,84$ v chloroformu).

Příklad 197

25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-/4-(2,8-bis-trifluormethyl)chinoly/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 168 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 224 mg (0,65 mmol) 4-brom-2,8-bis(trifluormethyl)chinolinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje
35 vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 186 mg (60 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 214 až 215 °C. FDMS: $m/e = 478$. $\alpha^{[D]}_{589} = +62,00$ ($c = 1,10$ v chloroformu).

40

Příklad 198

45 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(2-thiazoly)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

50 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 168 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 107 mg (0,65 mmol) 2-bromthiazolu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku

chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 5% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 64 mg (35 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 206 až 207 °C. FDMS: $m/e = 298$. $\alpha^{[D]}_{589} = +101,7$ ($c = 0,97$ v chloroformu).

5

Příklad 199

10 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-(5-nitro-2-pyridyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 168 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 132 mg (0,65 mmol) 2-brom-5-nitropyridinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 71 mg
20 sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 123 až 124 °C. FDMS: $m/e = 337$. $\alpha^{[D]}_{589} = +85,60$ ($c = 0,61$ v chloroformu).

Příklad 200

25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-isochinolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 4-bromisochinolinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Poté se přidá další 23 mg palladiového činidla a směs se zahřívá po dobu
35 dalších 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 110 mg (47 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: $m/e = 365$. $\alpha^{[D]}_{589} = +67,82$ ($c = 0,40$ v methanolu).

40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,87	80,57
H	6,79	6,82
N	7,86	7,69

Příklad 201

45 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-chinolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

50 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 3-bromchinolinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml

tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Poté se přidá další 23 mg palladiového činidla a směs se zahřívá po dobu dalších 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 130 mg (56 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 180 až 185 °C. FDMS: $m/e = 356$. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,22$ ($c = 0,37$ v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,87	80,65
H	6,79	6,52
N	7,86	7,68

10

Příklad 202

15

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5-nitro-2-pyridyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

20

25

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 132 mg (0,65 mmol) 2-brom-5-nitropyridinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 148 mg (65 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 70 až 80 °C. FDMS: $m/e = 351$. $\alpha^{[D]}_{589} = +85,59$ ($c = 0,48$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	68,26	67,81
H	6,02	5,18
N	11,96	11,42

Příklad 203

30

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2,8-bis(trifluormethyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

35

40

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 224 mg (0,65 mmol) 2,8-bis(trifluormethyl)-4-bromchinolinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 153 mg (48 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 100 až 106 °C. FDMS: $m/e = 492$. $\alpha^{[D]}_{589} = +51,86$ ($c = 0,47$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	63,41	63,25
H	4,50	4,77
N	5,69	5,40

Příklad 204

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-methylsulfonylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 153 mg (0,65 mmol) methyl-4-bromfenylsulfonu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 137 mg (55 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 229 °C. FDMS: m/e = 383. $\alpha^{[D]}_{589} = +28,24$ (c = 0,23 v chloroformu).

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	68,90	69,10
H	6,57	6,65
N	3,65	3,89

20

Příklad 205

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 161 mg (0,65 mmol) 1-brom-2,3,4,5,6-pentafluorbenzenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 97 mg (38 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 92 až 100 °C. FDMS: m/e = 395. $\alpha^{[D]}_{589} = +64,15$ (c = 0,42 v chloroformu).

35

Příklad 206

40

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3,4,5-trifluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 137 mg (0,65 mmol) 1-brom-3,4,5-trifluorbenzenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitane

- sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 117 mg (50 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfního vosku. FDMS: $m/e = 359$. $\alpha^{[D]}_{589} = +75,86$ ($c = 0,47$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,18	70,41
H	5,61	5,81
N	3,90	3,78

10 Příklad 207

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(1-oxo-5-indanyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 15 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 137 mg (0,65 mmol) 5-brom-1-indanonu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 91 mg (39 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 175 až 178 °C. FDMS: $m/e = 359$. $\alpha^{[D]}_{589} = +74,81$ ($c = 0,53$ v chloroformu).

25

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,19	79,08
H	7,01	7,01
N	3,90	4,08

Příklad 208

- 30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-fluor-3-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 35 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 158 mg (0,65 mmol) 1-brom-2-trifluormethylbenzenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 130 mg (51 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě oleje. FDMS: $m/e = 391$. $\alpha^{[D]}_{589} = +68,49$ ($c = 0,38$ v chloroformu).

40

Příklad 209

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/3-(1-benzyl-4-piperidylkarboxamido)fenyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 243 mg (0,65 mmol) 1-brom-3-(1-benzyl-4-piperidylkarboxamido)benzenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 5% methanolu a ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 148 mg (44 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 521. $\alpha^{[D]}_{589} = +53,50$ (c = 0,45 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,28	77,50
H	7,53	7,60
N	8,05	7,65

20 Příklad 210

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-fluor-4-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 158 mg (0,78 mmol) 4-brom-3-fluorbenzotrifluoridu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 48 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 171 mg (67 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. FDMS: m/e = 391. $\alpha^{[D]}_{589} = +62,50$ (c = 0,48 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,51	67,72
H	5,41	5,65
ON	3,58	3,33

Příklad 211

40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-fluor-5-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 158 mg (0,78 mmol) 3-brom-4-fluorbenzotrifluoridu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin

pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 70% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla, aby se dostalo 113 mg (44 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě oleje.

5 FDMS: $m/e = 391$. $\alpha^{[D]}_{589} = +55,84$ ($c = 0,34$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,51	67,73
H	5,41	5,62
N	3,58	3,31

Příklad 212

10

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-methylthiofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 132 mg (0,65 mmol) 3-methylthio-1-brombenzenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 48 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 110 mg (48 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako olejovité tuhé látky. FDMS: $m/e = 391$. $\alpha^{[D]}_{589} = +90,00$ ($c = 0,17$ v chloroformu).

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,17	75,02
H	7,17	7,13
N	3,98	3,77

25

Příklad 213

30

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-karboxamidofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

35

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 130 mg (0,65 mmol) 4-karboxamido-1-brombenzenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, při gradientovém eluování, za použití 0 až 10% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 21 mg (9 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 177 až 189 °C (za rozkladu). FDMS: $m/e = 348$.

40

Příklad 214

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-oxo-3-(N,N-diethylkarboxamido)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 211 mg (0,65 mmol) 6-brom-2-oxo-3-(N,N-diethylkarboxamido)-1-2H-benzopyranu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 5% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 138 mg (45 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 120 až 125 °C. FDMS: m/e = 472. $\alpha^{[D]}_{589} = +54,69$ (c = 0,49 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,71	73,49
H	6,82	6,85
N	5,93	5,86

Příklad 215

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(terc.-butylkarbonylamino)-5-pyridyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 167 mg (0,65 mmol) 5-brom-2-(terc.-butylkarbonylamino)pyridinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 84 mg (32 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako hnědé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 248 až 250 °C. FDMS: m/e = 405. $\alpha^{[D]}_{589} = +70,74$ (c = 0,45 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,04	74,31
H	7,70	7,70
N	10,36	9,85

Příklad 216

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-fluor-5-trifluormethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 158 mg (0,65 mmol) 1-brom-3-fluor-5-trifluormethylbenzenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku

- uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 145 mg (57 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako oleje. FDMS: $m/e = 391$. $\alpha^{[D]}_{589} = +67,32$ ($c = 0,55$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,51	67,90
H	5,41	5,73
N	3,58	3,27

10 Příklad 217

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5-nitro-2-thienyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 15 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 2-brom-5-nitrothiofenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 118 mg (51 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. FDMS: $m/e = 356$. $\alpha^{[D]}_{589} = +83,48$ ($c = 0,54$ v chloroformu).

25

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	64,02	64,30
H	5,66	5,78
N	7,86	7,57

Příklad 218

- 30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5-chlor-2-thienyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 128 mg (0,65 mmol) 2-brom-5-chlorthiofenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 125 mg (56 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, který je ve formě oleje. FDMS: $m/e = 345$. $\alpha^{[D]}_{589} = +74,03$ ($c = 0,51$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,98	67,39
H	5,83	5,90
N	4,05	3,86

Příklad 219

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-chlor-3-fluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

5

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 136 mg (0,65 mmol) 1-brom-4-chlor-3-fluorbenzenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 125 mg (56 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 357. $\alpha^{[D]}_{589} = +74,28$ (c = 0,35 v chloroformu).

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,48	70,54
H	5,91	6,04
N	3,91	3,81

Příklad 220

20

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-sulfonamidofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 153 mg (0,65 mmol) 4-brombenzensulfonamidu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 34 mg (14 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 200 °C (za rozkladu). FDMS: m/e = 384. $\alpha^{[D]}_{589} = +201,8$ (c = 0,43 v chloroformu).

30

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	65,60	65,83
H	6,29	6,46
N	7,29	7,52

35

Příklad 221

40

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-chlorbutyryl)fenyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 170 mg (0,65 mmol) 4-brom- τ -chlorbutyrofenonu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy

25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 113 mg (42 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě oleje. FDMS: $m/e = 409$. $\alpha^{[D]}_{589} = +60,00$ ($c = 0,18$ v chloroformu).

5

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,25	72,91
H	6,88	6,80
N	3,42	3,33

Příklad 222

- 10 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-[4-(2-terc.-butylkarbonylamino)-5-thienyl/fenyl]-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 221 mg (0,65 mmol) 5-(4-bromfenyl)-2-(terc.-butylkarbonylamino)thiofenu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 88 mg (28 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě hnědé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 240 °C (za rozkladu). FDMS: $m/e = 487$. $\alpha^{[D]}_{589} = +61,73$ ($c = 0,47$ v chloroformu).

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,43	71,62
H	6,82	7,00
N	8,62	8,05

25

Příklad 223

- 30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,3-dioxo-5-indolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 159 mg (0,65 mmol) hydrátu 5-bromisatinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 5% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 36 mg (15 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání vyšší než 250 °C. FDMS: $m/e = 374$. $\alpha^{[D]}_{589} = +75,33$ ($c = 0,53$ v chloroformu).

35

40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,78	73,29
H	5,92	5,98
N	7,48	7,22

Příklad 224

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(2-dimethylaminoethyl)-1H-benzo[de]iso-
chinolin-6-yl-1,3-(2H)dion/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-
10 chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 226 mg (0,65 mmol) 6-brom-2-dimethylaminoethyl)-1H-benzo[de]isochinolin-1,3-(2H)dionu, 0,65 ml
vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na
teplotu 80 °C po dobu 48 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloro-
formu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se
15 vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití ethylacetátu jako
elučního činidla, aby se dostalo 141 mg (44 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve
formě bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 190 až 192 °C. FDMS: m/e = 495. $\alpha^{[D]}_{589}$
= +74,71 (c = 0,53 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,13	74,94
H	6,71	6,33
N	8,48	8,22

20

Příklad 225

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2aR,4S-1-benzoyl-4-dipropylamino-2,2a,3,-
4-tetrahydrobenz[cd]-1H-indol-7-yl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-
chinolin-3-onu

Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-
30 chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 317 mg (0,65 mmol) 2aR,4S-1-benzoyl-4-dipropylamino-7-jod-2,2a,3,4-tetrahydrobenz[cd]-1H-
indolu, 0,65 ml vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se
zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí
75 ml ethylacetátuchloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené
organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za
35 použití 5% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 64 mg (17 %) slouče-
niny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 110 až
115 °C. FDMS: m/e = 589. $\alpha^{[D]}_{589}$ = +80,14 (c = 0,46 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,42	79,58
H	8,03	8,06
N	7,12	6,73

Příklad 226

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2aR,4S-1-benzoyl-4-amino-2,2a,3,4-tetrahydrobenz[cd]-1H-indol-7-yl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Baňka s kulatým dnem o objemu 15 ml, která je vybavena zpětným chladičem, se naplní 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 263 mg (0,65 mmol) 2aR,4S-1-benzoyl-4-amino-7-jod-2,2a,3,4-tetrahydrobenz[cd]-1H-indolu, 0,65 ml vodného roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 5% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, aby se dostalo 187 mg (57 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 134 až 136 °C. FDMS: m/e = 505.

20

Příklad 227

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3,5-difluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 125 mg (0,65 mmol) 1-brom-3,5-difluorbenzenu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 70% ethylacetátu v hexanech. Dostane se 137 mg (62 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě oleje. FDMS: m/e = 341. $\alpha^{[D]}_{589} = +79,29$ (c = 0,28 v chloroformu).

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,88	73,40
H	6,20	6,11
N	4,10	3,99

Příklad 228

40

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,6-difluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 125 mg (0,65 mmol) 1-brom-2,6-difluorbenzenu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 70% ethylacetátu v hexa-

50

nech. Dostane se 98 mg (44 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 125 až 130 °C. FDMS: $m/e = 341$. $\alpha^{[D]}_{589} = +71,79$ ($c = 0,58$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,88	74,13
H	6,20	6,32
N	4,10	3,87

5

Příklad 229

10 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,5-difluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 125 mg (0,65 mmol) 1-brom-2,5-difluorbenzenu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitánu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 70% ethylacetátu v hexanech. Dostane se 105 mg (47 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě oleje. FDMS: $m/e = 341$. $\alpha^{[D]}_{589} = +70,96$ ($c = 0,38$ v chloroformu).

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,88	74,01
H	6,20	6,43
N	4,10	3,76

25 Příklad 230

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,4,6-trifluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 137 mg (0,65 mmol) 1-brom-2,4,6-trifluorbenzenu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitánu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 70% ethylacetátu v hexanech. Dostane se 116 mg (50 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě oleje. FDMS: $m/e = 359$. $\alpha^{[D]}_{589} = +68,65$ ($c = 0,35$ v chloroformu).

40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,18	70,15
H	5,61	5,86
N	3,90	3,69

Příklad 231

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,4-difluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 5 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 125 mg (0,65 mmol) 1-brom-2,4-difluorbenzenu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného
10 a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 70% ethylacetátu v hexanech. Dostane se 106 mg (48 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě bílé tuhé látky.
15 Sloučenina má teplotu tání 108 až 112 °C. FDMS: m/e = 341. $\alpha^{[D]}_{589} = +82,90$ (c = 0,52 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,88	73,94
H	6,20	6,33
N	4,10	4,05

20 Příklad 232

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,3,4-trifluorfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 137 mg (0,65 mmol) 1-brom-2,3,4-trifluorbenzenu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného
30 po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 70% ethylacetátu v hexanech. Dostane se 100 mg (43 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě bílé tuhé látky.
35 Sloučenina má teplotu tání 100 až 102 °C. FDMS: m/e = 359. $\alpha^{[D]}_{589} = +78,37$ (c = 0,33 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,18	70,47
H	5,61	5,80
N	3,90	3,78

Příklad 233

40

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-(4-nitrobenzyl)thiofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 45 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 211 mg (0,65 mmol) 4-(4-nitrobenzylthio)-1-brombenzenu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany

- sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu.
- 5 Dostane se 166 mg (54 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě olejovité tuhé látky. FDMS: $m/e = 472$. $\alpha^{[D]}_{589} = +65,63$ ($c = 0,41$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,16	71,63
H	5,97	6,21
N	5,93	6,26

10 Příklad 234

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-[2-/2-(1-morfolino)ethyl]-1H-benzo[de]isochinolin-6-yl-1,3-(2H)dion]-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 15 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 253 mg (0,65 mmol) 6-brom-2-/2-(1-morfolino)ethyl-1H-benzo[de]isochinolin-6-yl-1,3-(2H)dionu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se
- 20 zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 5% methanolu v ethylacetátu. Dostane se 176 mg (50 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 100 až
- 25 105 °C. FDMS: $m/e = 537$. $\alpha^{[D]}_{589} = +45,10$ ($c = 0,53$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,72	73,46
H	6,56	6,73
N	7,82	7,55

Příklad 235

30

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-pyridyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 35 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 126 mg (0,65 mmol) hydrochloridu 4-brompyridinu, 1,30 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml
- 40 roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 5% methanolu v ethylacetátu. Dostane se 85 mg (43 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě oleje. FDMS: $m/e = 306$.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,40	78,56
H	7,24	7,00
N	9,14	8,86

Příklad 236

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(1-p-toluensulfonylindol-5-yl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 228 mg (0,65 mmol) N-tosyl-5-bromindolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 49 mg (15 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. FDMS: m/e = 498.

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	72,26	71,04
H	6,06	6,32
N	5,62	4,94

20

Příklad 237

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(1-acetyl-7-nitroindolin-5-yl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 185 mg (0,65 mmol) 1-acetyl-5-brom-7-nitroindolinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 5% methanolu v ethylacetátu. Dostane se 63 mg (22 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako žluté tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 235 až 240 °C. FDMS: m/e = 433. $\alpha^{[D]}_{589} = +65,72$ (c = 0,99 v chloroformu).

30

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	69,27	69,39
H	6,28	6,55
N	9,69	9,54

Příklad 238

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(1-acetylinolin-5-yl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 156 mg (0,65 mmol) 1-acetyl-5-bromindolinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 5% methanolu v ethylacetátu. Dostane se 67 mg (26 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako žluté tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 197 až 200 °C. FDMS: m/e = 388. $\alpha^{[D]}_{589} = +77,92$ (c = 0,36 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,29	77,04
H	7,26	7,00
N	7,21	7,12

Příklad 239

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(8-chinolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 8-bromchinolinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 88 mg (38 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako hnědé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 205 až 207 °C. FDMS: m/e = 356. $\alpha^{[D]}_{589} = +76,28$ (c = 0,47 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,87	80,66
H	6,79	6,69
N	7,86	7,76

Příklad 240

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5-chinolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 5-bromchinolinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu

24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 128 mg (55 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 100 až 104 °C. FDMS: m/e = 356. $\alpha^{[D]}_{589} = +61,77$ (c = 0,35 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,87	79,55
H	6,79	6,92
N	7,86	7,60

Příklad 241

10 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(5-isochinolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 5-bromisochinolinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitaneu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 5% methanolu v ethylacetátu. Dostane se 98 mg (42 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 182 až 184 °C. FDMS: m/e = 356. $\alpha^{[D]}_{589} = +57,25$ (c = 0,49 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,87	80,28
H	6,79	6,86
N	7,86	7,43

25

Příklad 242

30 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-pyridyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

35 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 103 mg (0,65 mmol) 2-brompyridinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitaneu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 98 mg (49 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě oleje. FDMS: m/e = 306. $\alpha^{[D]}_{589} = +83,48$ (c = 0,38 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,40	77,73
H	7,24	6,96
N	9,14	9,07

Příklad 243

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2,5-difluor-4-nitrofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 155 mg (0,65 mmol) 1-brom-2,5-difluor-4-nitrobenzenu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Poté se přidá dalších 23 mg palladiového činidla a reakční směs se zahřívá další 24 hodiny. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 128 mg (51 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 130 až 140 °C. FDMS: m/e = 386. $\alpha^{[D]}_{589} = +73,44$ (c = 0,53 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	65,28	66,70
H	5,22	5,69
N	7,25	7,64

20

Příklad 244

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(6-chinolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 6-bromchinolinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 5% methanolu v ethylacetátu. Dostane se 107 mg (46 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 185 až 190 °C. FDMS: m/e = 356. $\alpha^{[D]}_{589} = +78,73$ (c = 0,56 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,87	80,13
H	6,79	6,74
N	7,86	6,99

40

Příklad 245

45 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(1-hydroxy-5-indanyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]

chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 138 mg (0,65 mmol) 5-brom-1-hydroxyindanu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 16 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 79 mg (34 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 185 až 190 °C. FDMS: m/e = 361. $\alpha^{[D]}_{589} = +77,38$ (c = 0,35 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,74	79,01
H	7,53	7,53
N	3,87	3,79

Příklad 246

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-[2-/4-(N-benzyl)piperidyl]-1H-benzo[de]isochinolin-6-yl-1,3-(2H)dion]-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 292 mg (0,65 mmol) 6-brom-2-/4-(N-benzyl)piperidyl-1H-benzo[de]isochinolin-1,3-(2H)dionu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 197 mg (51 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. FDMS: m/e = 597. $\alpha^{[D]}_{589} = +51,09$ (c = 0,58 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,36	76,08
H	6,58	6,80
N	7,03	6,40

Příklad 247

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-chinolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 135 mg (0,65 mmol) 2-bromchinolinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 126 mg (54 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 140 až 145 °C. FDMS: m/e = 356. $\alpha^{[D]}_{589} = +74,01$ (c = 0,46 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	80,87	80,56
H	6,79	6,88
N	7,86	7,45

Příklad 248

- 5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-oxo-1-benzopyran-6-yl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 146 mg (0,65 mmol) 6-bromkumarinu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 108 mg (40 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 180 °C (za rozkladu). FDMS: m/e = 373. $\alpha^{[D]}_{589} = +40,48$ (c = 0,42 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,19	76,90
H	6,21	6,48
N	3,75	4,02

20

Příklad 249

- 25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(6-benzothiazolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 139 mg (0,65 mmol) 6-brombenzothiazolu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 20% ethylacetátu v hexanech. Dostane se 106 mg (47 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 183 až 187 °C. FDMS: m/e = 362. $\alpha^{[D]}_{589} = +87,80$ (c = 0,55 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	72,90	72,63
H	6,12	6,30
N	7,73	7,49

Příklad 250

- 5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(1-(terc.-butoxykarbonyl)-5-indolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 193 mg (0,65 mmol) 1-(terc.-butoxykarbonyl)-5-bromindolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 5% methanolu

15 v ethylacetátu. Dostane se 113 mg (39 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. FDMS: m/e = 445. $\alpha^{[D]}_{589} = +68,17$ (c = 0,47 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,65	75,82
H	7,25	7,28
N	6,30	5,88

20 Příklad 251

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-benzoxazolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 110 mg (0,65 mmol) 2-chlorbenzoxazolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu
- 30 18 hodin. Potom se přidá dalších 23 mg palladiového činidla a reakční směs se zahřívá dalších 48 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije 90 až 100% ethylacetátu v hexanech. Dostane se 45 mg (20 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. FDMS: m/e = 346.
- 35

Příklad 252

- 40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-benzothiazolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 110 mg (0,65 mmol) 2-chlorbenzothiazolu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se

50 107 mg (45 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky.

Sloučenina má teplotu tání 207 až 212 °C. FDMS: $m/e = 362$. $\alpha^{[D]}_{589} = +88,83$ ($c = 0,60$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	72,90	72,03
H	6,12	6,06
N	7,73	7,20

5

Příklad 253

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-pyrazinyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 74 mg (0,65 mmol) 2-chlorpyrazinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 132 mg (66 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. FDMS: $m/e = 308$. $\alpha^{[D]}_{589} = +89,71$ ($c = 0,34$ v chloroformu).

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,24	73,97
H	6,89	6,55
N	13,67	13,50

Příklad 254

25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-pyrimidinyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 187 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 74 mg (0,65 mmol) 2-chlorpyrimidinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 16 hodin. Potom se přidá dalších 23 mg palladiového činidla a reakční směs se zahřívá dalších 16 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 102 mg (51 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 160 až 162 °C. FDMS: $m/e = 307$. $\alpha^{[D]}_{589} = +95,71$ ($c = 0,28$ v chloroformu).

40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,24	73,29
H	6,89	6,88
N	13,67	13,52

Příklad 255

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-chinoxaliny)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 5 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 187 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 107 mg (0,65 mmol) 2-chlorchinoxalinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 16 hodin. Potom se přidá dalších 23 mg palladiového činidla a reakční směs se zahřívá dalších 16 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 156 mg (67 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě pěny. Sloučenina má teplotu tání 129 až 135 °C. FDMS: m/e = 357. $\alpha^{[D]}_{589} = +72,94$ (c = 0,63 v chloroformu).

Příklad 256

- 20 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-benzimidazolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 25 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 187 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 104 mg (0,68 mmol) 2-chlorbenzimidazolu, 0,5 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Potom se přidá dalších 23 mg palladiového činidla a reakční směs se zahřívá dalších 16 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se ke gradientovému eluování použije 0 až 5% methanolu v ethylacetátu. Dostane se 57 mg (25 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 183 až 186 °C. FDMS: m/e = 345.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	76,49	75,99
H	6,71	6,35
N	12,16	11,69

Příklad 257

- 40 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-indazolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 45 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 172 mg (0,68 mmol) N-(tBOC)-3-chlorimidazolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Potom se přidá dalších 0,04 mmol palladiového činidla a v míchání se pokračuje další 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se ke gradientovému eluování použije 80 až 100% ethylacetátu

v hexanech. Dostane se 49 mg (11 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. FDMS: $m/e = 345$.

5 Příklad 258

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(3-fenyl)tetrazolyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- 10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 129 mg (0,72 mmol) 2-chlor-3-fenyltetrazolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu
- 15 18 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 69 mg (28 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 85 až 90 °C. FDMS: $m/e = 373$. $\alpha^{[D]}_{589} = +84,79$ ($c = 0,65$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,76	70,61
H	6,21	5,97
N	18,75	18,63

Příklad 259

- 25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(5-trifluormethyl)pyridyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

- Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-
- 30 chinolin-3-on-8-boritě, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 131 mg (0,72 mmol) 2-chlor-5-trifluormethylpyridinu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitany sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml ethylacetátu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí
- 35 chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 141 mg (58 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 65 až 68 °C. FDMS: $m/e = 374$. $\alpha^{[D]}_{589} = +81,90$ ($c = 0,84$ v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,37	67,12
H	5,65	5,68
N	7,48	7,23

40

Příklad 260

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-nafto[1,2-d]thiazolyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřený zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-

chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 158 mg (0,72 mmol) 2-chlor-nafto[1,2-d]thiazolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 24 hodin. Potom se přidá dalších 23 mg palladiového činidla a 50 mg chloridu a vše se nechá míchat další 24 hodiny. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 192 mg (72 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 105 až 107 °C. FDMS: m/e = 412. $\alpha^{[D]}_{589} = +86,44$ (c = 0,70 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,70	75,46
H	5,86	5,58
N	6,79	6,55

Příklad 261

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(4-fluor)benzothiazoly/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 46 mg (0,04 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 154 mg (0,82 mmol) 2-chlor-4-fluorbenzothiazolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 181 mg (73 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. Sloučenina má teplotu tání 170 až 190 °C. FDMS: m/e = 380. $\alpha^{[D]}_{589} = +92,40$ (c = 0,50 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	69,45	69,68
H	5,56	5,80
N	7,36	7,07

Příklad 262

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(4-chlor)benzothiazoly/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 46 mg (0,04 mmol) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 265 mg (1,30 mmol) 2-dichlorbenzothiazolu, 0,65 ml 2-molárního vodného roztoku uhličitanu sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 177 mg (69 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 206 až 209 °C. FDMS: m/e = 396. $\alpha^{[D]}_{589} = +91,10$ (c = 0,81 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,57	66,77
H	5,33	5,48
N	7,06	6,97

Příklad 263

5

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(5,6-dichlor)benzothiazolyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 69 mg (0,06 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 110 mg (1,13 mmol) 2,5,6-trichlorbenzothiazolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 72 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku

15 chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu. Dostane se 113 mg (40 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni pěny. FDMS: m/e = 431. $\alpha_{589}^{[D]} = +79,41$ (c = 0,79 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	61,26	60,99
H	4,67	4,82
N	6,49	6,31

20

Příklad 264

25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(4-isopropyl)benzothiazolyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

30 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 110 mg (0,39 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,04 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 110 mg (0,39 mmol) 2-chlor-4-isopropylbenzothiazolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 48 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se jako elučního činidla použije ethylacetátu.

35 Dostane se 94 mg (36 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, která je ve formě amorfni tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 170 až 180 °C. FDMS: m/e = 404.

Příklad 265

40

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(6-chlor)benzothiazolyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

45 Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 178 mg (0,65 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 23 mg (0,02 mmol) tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0), 110 mg (0,65 mmol) 2,6-dichlorbenzothiazolu, 0,65 ml 2-molárního roztoku uhličitane sodného a 2 ml

tetrahydrofuranu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 80 °C pod dusíkovou atmosférou po dobu 18 hodin. Směs se ochladí, zředí 75 ml chloroformu a dvakrát promyje vždy 25 ml roztoku chloridu sodného. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, přičemž se ke gradientovému eluování použije 80 až 100% ethylacetátu v hexanech. Dostane se 100 mg (39 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 123 až 125 °C. FDMS: m/e = 396. $\alpha^{[D]}_{589} = +73,63$ (c = 1,26 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,57	66,32
H	5,33	5,52
N	7,06	7,01

Dále uvedené přípravy a příklady ilustrují syntézu sloučenin podle tohoto vynálezu, kde X představuje atom kyslíku.

Příprava 10

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-hydroxy-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

K suspenzi 1,0 g (3,7 mmol) kyseliny (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité ve 30 ml tetrahydrofuranu se přidá 6 ml 3-normálního roztoku hydroxidu sodného a potom 6,0 ml 30% peroxidu vodíku za teploty -30 °C. Chladicí lázeň se odstraní a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2,5 hodiny. K reakční směsi se přidá 6 ml nasyceného vodného roztoku siřičitanu sodného a poté se přidává 5-normální kyselina chlorovodíková, až se roztok okyslí. Těkavé podíly se odpaří na rotační odparce a surová tuhá látka se zahřeje v ethylacetátu a filtruje. Dostane se 441 mg (53 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako amorfnní tuhé látky. FDMS: m/e = 245.

Příklad 266

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(2-chinolyloxy)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 50 ml, opatřené zpětným chladičem, se nadávkuje 300 mg (1,22 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-hydroxy-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on-8-borité, 339 mg (1,22 mmol) tetrabutylamoniumchloridu, 200 mg (1,22 mmol) 2-chlorchinolinu, 4 ml 50% roztoku hydroxidu sodného a 4 ml toluenu a míchaná směs se zahřívá na teplotu 100 °C po dobu 24 hodin pod dusíkovou atmosférou. Reakční směs se ochladí, zředí 50 ml vody a třikrát extrahuje vždy 100 ml chloroformu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, za použití 60% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla, poté se provede přidavná chromatografie na krátké koloně silikagelu, při použití 10% ethylacetátu v dichlormethanu jako elučního činidla. Získá se 52 mg (11 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 172 až 174 °C. FDMS: m/e = 372. $\alpha^{[D]}_{589} = +67,74$ (c = 0,43 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	77,39	77,32
H	6,49	6,70
N	7,52	7,25

Dále uvedené přípravy a příklady ilustrují syntézu sloučenin podle tohoto vynálezu, kde X zahrnuje aminoskupinu, a při syntéze se používá výchozí látka, která má aminosubstituent na benzochinolinonovém jádru.

5

Příprava 11

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-formamido-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

Do neprodyšně uzavíratelné trubice z tlustostěnného skla Pyrex tvaru zkumavky (dále zkumavky), vybavené míchací tyčinkou povlečenou teflonem, se vnese 500 mg (1,6 mmol) (4aR)-(10bR)-8-brom-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 340 mg (1,8 mmol) jodidu měďného, 500 mg (3,6 mmol) práškového uhličitanu draselného a 40 ml formamidu. Směs se profukuje dusíkem po dobu 10 minut a zkumavka se nato neprodyšně uzavře. Směs se zahřívá na teplotu 125 °C po dobu 18 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se zkumavka otevře a obsah se rozdělí mezi 250 ml vody a 250 ml ethylacetátu. Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 100 ml ethylacetátu a spojené organické fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Získá se 220 mg surového 8-formamidového meziproductu, který se použije bez dalšího čištění. m/e = 272.

20

Surový meziproduct se rozpustí v 50 ml ethylacetátu, k roztoku se přidá 10 ml 5-normální kyseliny chlorovodíkové a získaný roztok se míchá za teploty místnosti po dobu 2,5 hodiny. Směs se zalkalizuje vodným roztokem hydroxidu amonného a dvakrát extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Tak se dostane 90 mg surové látky, která se použije bez dalšího čištění. m/e = 244.

25

Příklad 267

30

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-benzoylamino-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

200 mg (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-amino-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se rozpustí v 50 ml tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá slabý přebytek benzoylchloridu. Směs se míchá za teploty místnosti po dobu 3 hodin a těkavé podíly se potom odpaří za sníženého tlaku. Výsledný olej se trituruje s diethyletherem a získaná tuhá látka se čistí chromatograficky na silikagelu, při použití 50% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla. Z kolony se dostane 104 mg tuhé látky a jak se zjistí, jde o požadovanou sloučeninu. Sloučenina má teplotu tání 220 až 222 °C. FDMS: m/e = 348. $\alpha_{589}^{[D]} = +75,53^\circ$.

40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,83	75,62
H	6,94	6,97
N	8,04	7,98

Příklad 268

45

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(3-nitrobenzoylamino)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

620 mg (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-amino-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se rozpustí ve 100 ml tetrahydrofuranu a přidá se 500 mg (ekvivalentní množství) nitrobenzoylchloridu. Reakční směs se míchá po dobu 4 hodin a potom se odpaří dosucha za

50

sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatograficky na silikagelu, za použití 10% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se odpaří a výsledná tuhá látka se krystaluje ze směsi dichlormethanu a hexanu. Tak se dostane 595 mg požadované sloučeniny. Sloučenina má teplotu tání 240 až 242 °C. FDMS: $m/e = 393$. $\alpha^{[D]}_{589} = +75,79^\circ$.

5

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,16	66,92
H	5,89	5,86
N	10,68	10,45

Příklad 269

- 10 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(4-nitrobenzoylamino)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Opakuje se stejný postup, jako se použil v příkladu 268 s tím rozdílem, že se vychází z 4-nitrobenzoylchloridu. Získá se 38,2 mg požadované sloučeniny, která má teplotu tání 269 až 270 °C. FDMS: $m/e = 393$.

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	67,16	66,88
H	5,89	5,82
N	10,68	10,59

Příklad 270

20

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(3-aminobenzoylamino)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Podíl sloučeniny z příkladu 268 o hmotnosti 200 mg se rozpustí ve směsi ethylacetátu a methanolu. K roztoku se přidá 20 ml 20% vodného roztoku chloridu titaničitého, v baňce se sníží tlak a směs se míchá po dobu 16 hodin za teploty místnosti. Směs se potom zalkalizuje hydroxidem amonným, co má za výsledek exotermní reakci a tvorbu tmavé tuhé hmoty. K reakční směsi se přidá voda, aby se rozrazila vzniklá tuhá hmota, a vzniklá směs se extrahuje dichlormethanem. Zbývající reakční směs se filtruje a tuhý filtrační koláč se promyje dichlormethanem. Organické vrstvy se zachytí, suší a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rekrystaluje ze směsi dichlormethanu a hexanu. Dostane se 190 mg požadované sloučeniny, která se čistí chromatograficky na silikagelu, za použití ethylacetátu přecházejícího do 10% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla, a znovu rekrystaluje ze směsi dichlormethanu a hexanu. Získá se 80,5 mg vyčištěné sloučeniny, která má teplotu tání 154 až 156 °C. FDMS: $m/e = 363$.

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	72,70	73,00
H	6,93	7,03
N	11,56	11,61

Příklad 271

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(4-aminobenzoylamino)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Část sloučeniny z příkladu 269, o hmotnosti 420 mg, se redukuje jak je popsáno v příkladu 270 výše, aby se dostalo 30,6 mg požadované sloučeniny. FDMS: m/e = 363.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,07	65,84
H	6,55	6,72
N	10,51	10,46

Příklad 272

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-difenylmethylaminofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

K roztoku 22 mg (0,07 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-aminofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu v 0,25 ml dichlormethanu se přidá 1 ekvivalent benzofenoniminu a potom 1 kapka 1-normální kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá za teploty místnosti po dobu 1 hodiny, odpaří a potom se přidá 0,5 ml methanolu, 0,14 mmol natriumkyanborhydridu a poté 2 kapky ledové kyseliny octové. Vzniklá směs se míchá po dobu 16 hodin, zředí ethylacetátem a propláchne nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, odpaří a chromatografuje na silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Po tritraci výsledného oleje ze směsi etheru a hexanů se dostane 28 mg (83 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 109 až 111 °C. FDMS: m/e = 486. $\alpha^{[D]}_{589} = +46,90$ (c = 0,49 v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	83,91	83,62
H	7,04	7,14
N	5,76	5,51

Příklad 273

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/3-(benzoylamino)fenyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml se vnese 50 mg (0,16 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-aminofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 3 mg (0,024 mmol) N,N-dimethylaminopyridinu, 21 mg (0,18 mmol) kyseliny benzoové a 0,4 ml dichlormethanu. Potom se najednou přidá 120 mg (0,64 mmol) hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDCI) a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 10 minut. Reakční směs se potom zředí dichlormethanem a organická fáze se promyje vodou a potom roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným, odpaří a chromatografuje na silikagelu za použití 0 až 50% methanolu v ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 50 mg (76 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu jako amorfní pěny. Sloučenina má teplotu tání 257 až 262 °C (za rozkladu). FDMS: m/e = 424. $\alpha^{[D]}_{589} = +62,50$ (c = 0,61 v chloroformu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,22	79,62
H	6,65	6,50
N	6,60	6,70

Příklad 274

- 5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/3-(pivaloylamino)fenyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Do baňky s kulatým dnem o objemu 15 ml se vnese 31 mg (0,097 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-aminofenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu,
 10 3 mg (0,024 mmol) N,N-dimethylaminopyridinu, 1 ml pyridinu a 0,5 ml dichlormethanu. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a přidá se k němu 0,086 ml (0,69 mmol) pivaloylchloridu. Míchaná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti během 2 hodin. Směs se zředí chloroformem a promyje 5% vodnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou, 5% vodným roztokem hydroxidu sodného a vodou a spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a chromatografují na
 15 silikagelu, za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Dostane se 25 mg (64 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, ve formě žluté tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 95 až 98 °C. FDMS: m/e = 404. $\alpha^{[D]}_{589} = +62,50$ (c = 0,16 v chloroformu).

20 Další skupina příkladů dokládá obvyklou syntézu sloučenin, které obsahují skupiny X, jakými je alkylová, alkenylová a alkinylová skupina.

Příklad 275

- 25 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-fenylpropyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

K roztoku 106 mg (0,89 mmol) allylbenzenu v 0,5 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,89 mmol (1 ekvivalent) 9-BBN v tetrahydrofuranu za teploty 0 °C. Vše se nechá míchat po dobu 1 hodiny
 30 při zahřívání na teplotu 5 °C. K reakční směsi se přidá 250 mg (0,812 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 42 mg (0,16 ekvivalentu) trifenyfosfinu, 19 mg (0,02 ekvivalentu) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 1 ml 3-molárního roztoku hydroxidu sodného a další 1 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 18 hodin, ochladí a poté se přidá ethanolamin a nato ethylacetát.
 35 Výsledná organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, při gradientovém eluování za použití 50 až 100% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 160 mg (59 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu ve formě oleje. FDMS: m/e = 347.

40

Příklad 276

- 45 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-/2-(2-naftyl)ethyl/-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

K roztoku 138 mg (0,89 mmol) 2-vinylnaftalenu v 0,5 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 0,89 mmol (1 ekvivalent) 9-BBN v tetrahydrofuranu za teploty 0 °C. Reakční směs se nechá míchat po dobu 1 hodiny a přitom se zahřeje na teplotu 5 °C. Ke směsi se přidá 250 mg (0,812 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-H-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo-
 50 [f]chinolin-3-onu, 42 mg (0,16 ekvivalentu) trifenyfosfinu, 19 mg (0,02 ekvivalentu) tetrakis(trifenyfosfin) palladia (0), 1 ml 3-normálního roztoku hydroxidu sodného a další 1 ml tetra-

hydrofuranu. Výsledná směs se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 18 hodin, ochladí a poté se přidá ethanolamin a nato ethylacetát. Výsledná organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu, při gradientovém eluování za použití 50 až 100% ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Dostane se 186 mg (60 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu, jako hnědé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 109 až 110 °C. FDMS: $m/e = 383$. $\alpha^{[D]}_{589} = +46,45$ ($c = 0,66$ v chloroformu).

Příprava 12

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-allyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]-chinolin-3-onu

9 g (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se uvede do styku s 11,1 g tri-n-butyl-2-propenylstannanu a 1,69 g tetrakis(trifenylfosfin) palladia (0) ve 40 ml acetonitrilu v neprodyšně uzavíratelné zkumavce. Směsí se probublává argon, víčko se nahradí a reakční směs se zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 18 hodin. Po ochlazení se směs filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se trituruje s diethyletherem a dostane se 4,23 g krystalické látky. Také se dostane druhý podíl sloučeniny o hmotnosti 1,31 g. Sloučenina má teplotu tání 144 až 146 °C. FDMS: $m/e = 255$ M+.

Analýza pro $C_{17}H_{21}NO_2$:

Prvek	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,96	79,69
H	8,29	8,22
N	5,49	5,73

Příprava 13

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-methoxykarbonyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Část sloučeniny z přípravy 12 o hmotnosti 158 mg se rozpustí ve 4 ml acetonitrilu a k roztoku se přidá roztok 378 mg jodistanu sodného ve 4 ml vody a potom 18 mg chloridu ruthinitého. Směs se míchá po dobu 18 hodin za teploty místnosti a zředí dichlormethanem. Organická vrstva se odstraní a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí, promyjí vodou, vysuší, filtrují a odpaří na hnědou pěnu. Odparek se rozpustí v dichlormethanu a extrahuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, ke kterému bylo přidáno několik mililitrů 10% vodného roztoku uhličitanu sodného. Alkalický vodný extrakt se okyselí kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje dichlormethanem. Organická vrstva se potom vysuší a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 51 mg tuhé látky, která se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se požadovaná sloučenina ve vyčištěné formě. Sloučenina má teplotu tání 200 až 202 °C.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	71,06	71,22
H	7,37	7,36
N	4,87	5,00

Příklad 277

5 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-fenylaminokarbonylmethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

200 mg část sloučeniny z přípravy 13 se rozpustí v 5 ml dimethylformamidu a k vzniklému roztoku se přidá 135 mg 1,1'-karbonyldiimidazolu. Reakční směs se profoukne dusíkem a míchá po dobu 4 hodin za teploty místnosti. Po této době se přidá 0,1 ml anilinu. Roztok se potom 10 krátce promíchá a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v dichlormethanu a promyje 1-normální kyselinou chlorovodíkovou, 10% roztokem síranu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného. Získaný roztok se potom vysuší, filtruje a odpaří, aby se dostalo 220 mg surové látky. Tato látka se čistí chromatograficky, na koloně naplněné silikagelem, při eluování 3% isopropanolem v chloroformu. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří a rekrystalují z ethylacetátu. 15 Dostane se požadovaná sloučenina v čisté formě. Sloučenina má teplotu tání 192 až 195 °C. FDMS: 362 M⁺.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	76,21	75,98
H	7,23	7,03
N	7,73	7,81

20 Příklad 278

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-thiofenyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 500 mg (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-brom-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se uvede do styku se 730 mg 2-(tri-n-butylstannyl)thiofenu a 100 mg bis(trifenylfosfen)-palladiumchloridu v 6 ml acetonitrilu ve zkumavce uzavíratelné šroubovacím uzávěrem. Směs se proplachuje argonem po dobu 5 minut, zkumavka se uzavře čepičkou a zahřívá na teplotu 90 °C po dobu 20 hodin. Po ochlazení se směs filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se 30 čistí chromatograficky na koloně naplněné silikagelem, při eluování ethylacetátem a izolovaná látka se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu, hexanu a chloroformu. Tak se získá 167 mg požadované sloučeniny. Sloučenina má teplotu tání 193 až 195 °C. FDMS: 311.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,27	73,32
H	6,80	6,94
N	4,50	4,55

35

Příklad 279

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-fenylethenyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

40

500 mg (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-brom-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 4 mg octanu palladia, 20 mg tri-o-tolylfosfinu, 0,34 ml triethylaminu a 5 ml dimethylformamidu se umístí do zkumavky uzavíratelné zašroubovací čepičkou a opatřené míchací tyčinkou. Směs se zahřeje na teplotu 60 °C a potom se přidá 200 mg styrenu a nádoba se 45 propláchne argonem. Nádoba se potom uzavře čepičkou a zahřívá na teplotu 120 °C po dobu 24 hodin. Reakční směs se ochladí, zředí ethylacetátem a filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v chloroformu a dvakrát promyje vodou. Organická vrstva se vysuší,

filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 400 mg odparku, který se rekrystaluje z ethylacetátu na požadovanou sloučeninu. Sloučenina má teplotu tání 173 až 175 °C. FDMS: m/e = 331.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	83,34	83,12
H	7,60	7,64
N	4,23	4,14

5

Příklad 280

10 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-fenylethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Část sloučeniny z příkladu 279 o hmotnosti 150 mg se hydrogenuje v Parrově přístroji za tlaku 274,8 kPa v 50 ml ethanolu, který obsahuje 5 ml dimethylformamidu a 20 mg 10% palladia na uhlí jako katalyzátoru. Když se výchozí sloučenina spotřebuje, směs se filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatograficky na silikagelu, při eluování 90% ethylacetátem v hexanu. Dostane se látka, která se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu na požadovanou sloučeninu, která má teplotu tání 109 až 111 °C.

15

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	82,84	83,02
H	8,16	8,10
N	4,20	4,06

20

Příklad 281

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-/2-(4-isochinolyl)ethenyl/-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25

508 mg (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-brom-1,2,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu, 4 mg octanu palladia, 20 mg tri-o-tolylfosfinu, 0,34 ml triethylaminu a 5 ml dimethylformamidu se uvedou do styku v uzavíratelné zkumavce s míchací tyčinkou a směs se zahřívá na teplotu 50 °C pod argonovou atmosférou. K reakční směsi se přidá 0,26 g 4-ethenylisochinolinu.

30

Potom se nádoba propláchne argonem, neprodyšně uzavře a směs se zahřívá za míchání na teplotu 120 °C po dobu 20 hodin. Reakční směs se potom ochladí a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatograficky na silikagelu, za použití 5% isopropanolu v chloroformu jako elučního činidla. Dostane se 0,29 g oleje, který se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Tak se získá požadovaná sloučenina v krystalické formě. Sloučenina má teplotu tání 183 až 185 °C. FDMS: 382 M⁺.

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	81,64	81,43
H	6,85	6,94
N	7,32	7,22

Příklad 282

5 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-/2-(3-chinolyl)ethenyl/-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolyl-3-onu

290 mg 3-ethenylchinolinu se použije při způsobu jinak podobném jako v příkladu 281, aby se dostala sloučenina pojmenovaná v nadpisu, která má teplotu tání 181 až 183 °C. FDMS: 382.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	81,64	81,89
H	6,85	6,71
N	7,32	7,55

10

Příklad 283

15 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-/2-(2-chinolyl)ethenyl/-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

Postup z příkladu 281 se v podstatě opakuje, avšak s tím rozdílem, že se použije 0,34 g 2-ethenylchinolinu jako výchozí sloučeniny. Dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpisu, která má teplotu tání 233 až 236 °C. FDMS: 382.

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	81,64	81,42
H	6,85	7,00
N	7,32	7,57

Příklad 284

25 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-fenylethinyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

1 g (4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-brom-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu se nechá reagovat s 0,4 mg fenylacetylenem při způsobu v podstatě podobném jako je popsán v příkladu 281. Dostane se požadovaná sloučenina pojmenovaná v nadpisu v čisté formě, která má teplotu tání 205 až 208 °C. FDMS: 329.

30

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	83,85	84,07
H	7,04	7,05
N	4,25	4,27

35 Příklad 285

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-fenylethenyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

40 Část sloučeniny z příkladu 284 o hmotnosti 300 mg se hydrogenuje na palladiu na síranu barnatém jako katalyzátoru v 25 ml pyridinu za tlaku vodíku 103,05 kPa při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Reakční směs se potom filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí chromatograficky na silikagelu, při eluování 75% ethylacetátem v hexanu. Látka takto získaná se dále

čistí na Chromatotronu, za použití 5% isopropanolu v chloroformu jako elučního činidla, aby se dostala požadovaná sloučenina ve formě žlutého oleje. Hmotnostní spektrum s vysokým rozlišením ukazuje molekulový ion při 332,201440.

5

Příklad 286

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-benzoyl-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo-[f]chinolin-3-onu

10

- A. K roztoku (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-brom-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu ve 25 ml tetrahydrofuranu se za teploty -78°C pod dusíkovou atmosférou přidá 330 μl (0,46 mmol) 1,4-molárního roztoku methyllithia v diethyletheru. Reakční směs změni svou barvu na ostře žlutou. Po 10 minutách se přidá 470 μl (0,80 mmol) 1,7-molárního roztoku terc.-butyllithia v pentanu. Reakční směs se míchá během 10 minut a potom se přidá 80 μl (0,79 mmol) benzaldehydu jako jedna dávka. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá po dobu 30 minut a potom se rozdělí mezi diethylether a 1-normální kyselinu chlorovodíkovou. Etherická vrstva se vysuší síranem sodným, filtruje a odpaří za sníženého tlaku na 0,1818 g surové látky. Tato látka se čistí na Chromatotronu (deska o tloušťce 2 mm, suchá náplň s chloroformem, eluování směsí 5% methanolu v chloroformu). Dostane se 106 mg požadované sloučeniny. Část této sloučeniny se trituruje s diethyletherem, čímž se dostane bílá tuhá látka. Sloučenina má teplotu tání 116 až 118°C . FDMS: $m/e = 321$. $\alpha^{[D]}_{589} = +100,39$.

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	78,47	78,45
H	7,21	7,26
N	4,36	4,21

- B. K roztoku 395 mg (1,2 mmol) alkoholu připraveného jak je popsáno výše, ve 40 ml acetonu se za teploty 0°C přikape 1 ml (2,54 mmol) 2,54-molárního roztoku Jonesova činidla. Reakční směs se míchá za teploty 0°C po dobu 15 minut a potom se přidají 2 ml isopropanolu, aby se rozložil přebytek reakčních činidel. Směs se rozdělí mezi ethylacetát a roztok chloridu sodného. Vodná vrstva se extrahuje chloroformem. Spojené organické vrstvy se promyjí 100 ml vody, vysuší síranem sodným, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se surová látka, která se čistí na Chromatotronu (deska o tloušťce 2 mm, suchá náplň s chloroformem, eluování směsí 5% methanolu v chloroformu). Dostane se 166 mg požadované sloučeniny (výtěžek 42 %). Tato látka se methyluje za použití běžného způsobu založeného na použití terc.-butoxidu draselného a methyljodidu. Získá se 170 mg surové látky, která se čistí na Chromatotronu (deska o tloušťce 2 mm, eluování ethylacetátem). Dostane se 113 mg požadované sloučeniny, jako bílé tuhé látky. Výtěžek činí 65 %. Sloučenina má teplotu tání 173 až 175°C . FDMS: $m/e = 334$. $\alpha^{[D]}_{589} = +80,39$ ($c = 0,5$ v chloroformu).

30

35

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	79,25	79,49
H	6,95	7,07
N	4,20	4,30

Příklad 287

5 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-benzyl-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo-
[f]chinolin-3-onu

Roztok hydroxymethylové sloučeniny připravený v části A příkladu popsaného výše, v 80 ml ethanolu se třepe s 23,5 mg 10% palladia na uhlí pod vodíkovou atmosférou po dobu 24 hodin za tlaku 274,8 kPa. Reakce neproběhne kvantitativně, a proto se přidá 29 mg 10% palladia na uhlí.
10 Po dalších 48 hodinách se směs filtruje přes rozsvivkovou zeminu (Celite) a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 141 mg surové látky, která se methyduje běžným způsobem založeným na použití terc.-butoxidu draselného a methyljodidu v terc.-butanolu. Získá se 120 mg požadované látky, která se čistí na Chromatotronu (deska o tloušťce 2 mm, eluování 1% isopropanolem v ethylacetátu). Dostane se 87 mg bílé tuhé látky. Tato látka se dále čistí rekrystalizací ze směsi
15 hexanu a ethylacetátu v poměru 10:1. Dostane se 30 mg sloučeniny, která má teplotu tání 99 až 101 °C. FDMS: m/e = 319. $\alpha_{589}^{[D]} = +77,08$.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	82,72	82,68
H	7,89	7,87
N	4,38	4,33

20 Příklad 288

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-(2-chlorbenzoyl)-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-okta-
hydrobenzo[f]chinolin-3-onu

25 K roztoku (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-brom-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-
3-onu v 50 ml tetrahydrofuranu se za teploty -78 °C pod dusíkovou atmosférou přidá 2,25 ml
(3,15 mmol) 1,4-molárního roztoku methylithia v diethyletheru. Po 10 minutách se přidá
3,34 ml (5,68 mmol) 1,7-molárního roztoku terc.-butyllithia v pentanu. Reakční směs se míchá
po dobu 10 minut a potom se přidá 870 ml (7,72 mmol) chlorbenzaldehydu jako jediný alikvot.
30 Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá po dobu 2 hodin a potom se rozdělí mezi
ethylacetát a 1-normální kyselinu chlorovodíkovou. Organická vrstva se vysuší, filtruje a odpaří
za sníženého tlaku. Dostane se 1,7 g surové látky, která se čistí na Chromatotronu (deska
o tloušťce 4 mm, suchá náplň s chloroformem, eluování 5% methanolem v chloroformu).
Dostane se 435,5 g požadované sloučeniny. (Výtěžek odpovídá 47 %). Sloučenina má teplotu
35 tání 105 až 115 °C. FDMS: m/e = 355, 357.

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	70,88	70,87
H	6,23	6,25
N	3,94	3,92

K roztoku 211,7 mg (0,6 mmol) alkoholu, připraveného jak je popsáno výše, ve 25 ml acetonu se
za teploty 0 °C přikape 0,5 ml (1,27 mmol) 2,54-molárního roztoku Jonesova činidla. Reakční
40 směs se míchá za teploty 0 °C po dobu 30 minut a potom se přidají 2 ml isopropanolu, aby se
rozložil přebytek reakčních činidel. Směs se rozdělí mezi chloroform a roztok chloridu sodného.
Organická vrstva se vysuší, filtruje a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se surová látka, která se
čistí na Chromatotronu (deska o tloušťce 2 mm, suchá náplň s chloroformem, eluování směsí 5 %
methanolu v chloroformu). Dostane se 81,0 mg požadované sloučeniny.

45 Tato látka se methyduje za použití běžného způsobu založeného na použití terc.-butoxidu drasel-
ného a methyljodidu v terc.-butanolu. Získá se 160 mg surové látky, která se čistí na Chromatot-

ronu (deska o tloušťce 2 mm, eluování 2% methanolem v ethylacetátu), a potom se provede druhé čištění na Chromatotronu (deska o tloušťce 2 mm, eluování 5% methanolem v ethylacetátu. Dostane se 61 mg bílé pěny, po odpaření diethyletheru. (Výtěžek odpovídá 65 %). Sloučenina má teplotu tání 65 až 70 °C.

5

Příklad 289

10 Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-fenylthiomethyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

15 A. K roztoku (4aR)-(10bR)-10b-methyl-8-brom-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu v 60 ml tetrahydrofuranu se za teploty -78 °C pod dusíkovou atmosférou přidá 2,9 ml (4,1 mmol) 1,4-molárního roztoku methyllithia v diethyletheru. Po 20 minutách se přidá 4,8 ml (8,2 mmol) 1,7-molárního roztoku terc.-butyllithia v pentanu. Reakční směs se míchá během 45 minut a potom se přidá 0,63 ml (8,1 mmol) dimethylformamidu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti a potom se rozdělí mezi ethylacetát a 1-normální kyselinu chlorovodíkovou. Organická vrstva se promyje další 1-normální kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, roztokem chloridu sodného a potom se vysuší síranem sodným, 20 filtruje a odpaří za sníženého tlaku na 655 mg požadované látky. Tato látka se použije bez dalšího čištění.

25 B. K roztoku 665 mg (2,73 mmol) aldehydu připraveného jak je popsáno výše, ve 50 ml absolutního ethanolu se přidá 207 mg (5,4 mmol, 2 ekvivalenty) natriumborhydridu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 18 hodin a potom se přidá 50 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové. Po míchání trvajícím 90 minut se k reakční směsi přidá ethylacetát a odpařením se odstraní ethanol. Zbývající vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem a organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 436 mg surové látky, která se čistí na Chromatotronu (eluování 3% methanolem v chloroformu). Dostane se 310 mg požadované sloučeniny, jako bílé tuhé látky. (Výtěžek odpovídá 46 %). Sloučenina má teplotu tání 176 až 177 °C. FDMS: m/e = 245. $\alpha^{[D]}_{589} = +120,08$ (c = 0,5 v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	73,44	73,73
H	7,81	7,96
N	5,71	5,82

35 C. K roztoku 462,3 mg (1,88 mmol) alkoholu, připraveného jak je popsáno výše, ve 40 ml bezvodého acetonitrilu se přidá 0,8 ml (5,6 mmol) čistého trimethylsilyljodidu. Po 30 minutách se reakční směs odpaří a odparek se rozdělí mezi ethylacetát a nasycený roztok thiosíranu. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 664 mg surové látky, která se čistí na Chromatotronu (desky o tloušťce 4 mm, eluování 3% methanolem v chloroformu). Dostane se 597 mg požadované tuhé látky. (Výtěžek odpovídá 89 %). Sloučenina má teplotu tání 215 až 217 °C. FDMS: m/e = 355, 228 (M - 1). $\alpha^{[D]}_{589} = +99,12$ (c = 0,5 v methanolu). Sloučenina se použije bez dalšího čištění.

45 D. K roztoku 249,4 mg (0,70 mmol) jodidu, připraveného jak je popsáno výše, v 25 ml tetrahydrofuranu, se přidá 145 μ l (1,4 mmol) fenylmerkaptanu a 210 μ l (1,4 mmol) diazabicykloundekanu v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 2 dnů a potom se rozdělí mezi 1-normální kyselinu chlorovodíkovou a ethylacetát. Organická vrstva se postupně promyje 1-normální kyselinou chlorovodíkovou, 1-normálním roztokem hydroxidu sodného a roztokem chloridu sodného a potom se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 293 mg surové látky, která se čistí na Chromatotronu (desky o tloušťce 4 mm, eluování 3% methanolem v chloroformu) a potom se rekrystaluje za ethylacetátu. Dostane se 50

166 mg požadované bílé tuhé látky. (Výtěžek odpovídá 70 %). Sloučenina má teplotu tání 187 až 189 °C. FDMS: $m/e = 337$. $\alpha^{[D]}_{589} = +82,27$ ($c = 0,5$ v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	74,74	74,97
H	6,87	7,11
N	4,15	4,29

5

Příklad 290

Způsob přípravy (4aR)-(10bR)-8-(2-benzothiazolyl)thiomethyl-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10

K roztoku jodmethylové sloučeniny, připravené ve stupni C příkladu 289, v 25 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok 252 mg (1,5 mmol) 2-merkaptobenzothiazolu a 226 ml (1,5 mmol) diazabicykloundekanu (DBU) v 5 ml tetrahydrofuranu. Vše se míchá za teploty místnosti po dobu 2 dnů a reakční směs se rozdělí mezi 1-normální kyselinou chlorovodíkovou a ethylacetát.

15

Organická vrstva se postupně promyje 1-normální kyselinou chlorovodíkovou, 1-normálním roztokem hydroxidu sodného a roztokem chloridu sodného a potom se vysuší síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se 382 mg surové látky, která se čistí na Chromatotronu (desky o tloušťce 4 mm, eluování 3% methanolem v chloroformu) a potom se rekrystaluje za ethylacetátu. Dostane se 193 mg požadované bílé tuhé látky. Sloučeniny má teplotu tání 201 až 202 °C. FDMS: $m/e = 394$. $\alpha^{[D]}_{589} = +75,70$.

20

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	66,97	67,23
H	5,62	5,82
N	7,10	7,22

Příklad 291

25

Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-8-fenylkarboxamido-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

V tříhrdlé baňce s kulatým dnem vysušené plamenem, vybavené magnetickým míchadlem a přívodem dusíku, se rozpustí 500 mg (1,7 mmol) (4aR)-(10bR)-8-brom-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu v 50 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Roztok se ochladí na teplotu -78 °C a zpracuje s 1,3 ml (1,8 mmol) 1,4-molárního etherického roztoku methyllithia, přikapaného během 2 minut. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut a potom se přikape 2,1 ml (3,6 mmol) 1,7-molárního roztoku terc.-butyllithia v pentanu. Poté co je ukončeno přidávání, suspenze se zpracuje s 418 μ l (3,6 fenylisokyanátu v jediné dávce. Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a okyselí 1-normální vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Směs se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla, chromatografií surové látky na silikagelu (0,5% vodný hydroxid amonný v ethylacetátu slouží jako eluční činidlo) a krystalizací z ethylacetátu se dostane sloučenina, kterou tvoří hnědá tuhá látka. FDMS: $m/e = 334$. OR ($c = 1,0$, methanol) @ 589 nM, +100,1°, @ 365 nM, +308,4°.

40

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	75,42	75,22
H	6,63	6,76
N	8,38	8,25

Příklad 292

5 Způsob přípravy (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-difenylmethylaminomethylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu

10 K suspenzi 30 mg (0,09 mmol) (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(3-formylfenyl)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-onu v 0,75 ml methanolu se přidá 0,09 mmol benzhydylaminu, 0,09 mmol kyanborhydridu a 2 kapky ledové kyseliny octové (směs přejde na homogenní, hodnota pH je 4). Reakční směs se míchá za teploty místnosti po dobu 60 hodin. Směs se potom zředí ethylacetátem, přidá se nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a výsledná směs se opakovaně extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří a čistí chromatografií na silikagelu (ethylacetát je použit jako eluční činidlo). Potom se provede trituration výsledného oleje s etherem v hexanech. Dostane se 36 mg
15 (80 %) sloučeniny pojmenované v nadpisu jako bílé tuhé látky. Sloučenina má teplotu tání 55 až 57 °C. FDMS: m/e = 500. $\alpha^{[D]}_{589} = +48,40$ (c = 0,64 v methanolu).

Analýza	Vypočteno (%)	Nalezeno (%)
C	83,96	83,42
H	7,25	6,92
N	5,60	5,62

Biologické testování

20 Reprezentativní sloučeniny podle tohoto vynálezu byly testovány normalizovanými biologickými testovacími metodami za účelem stanovení jejich biologické aktivity jako inhibitory typu I 5 AR.

25 Aktivita sloučenin, kde R^4 a $X-R^5$ jsou nepřítomny, je uvedena v US patentu č. 5 239 075. Aktivity, které jsou uvedeny v tabelární formě, ve sloupcích 65 a 66 citovaného patentu jsou účinné proti typu I 5AR, třebaže to není explicitně uvedeno.

30 Dále popsané testovací metody jsou uzpůsobeny pro rutinní použití a mohou být prováděny jak je obvyklé odborně vzdělaným čtenářem.

Metodologie testování lidské steroid 5α -reduktázy typu IZpůsob přípravy 5α -reduktázy typu I z kůže z temene hlavy člověka

35 Získají se biopsie odejmuté z kůže z temene hlavy z míst přijatého transplantátu, podle příslušné směrnice vydané Informed Consent and Industrial Review Board, z lidského vlasového transplantátu připraveného bezprostředně po chirurgickém zákroku, lyofilizují se suchým ledem (pevným oxidem uhličitým) a skladují za teploty -80°C . Z jednoho chirurgického zákroku se použije přibližně 60 až 75 odběrů k vytvoření enzymového preparátu. Subkutánní tkáň se odřízne
40 a odloží. Kůže se lyofilizuje kapalným dusíkem a rozmělní na prášek. Získaný prášek se homogenizuje ve 30 ml ledově chladného pufru (20 mM Tris-HCl, hodnota pH 7,5), za použití Brinkmann Polytron (Westbury, NY, USA) se sondou PTA 10-S a pozadím 7. Homogenizační postup sestává ze čtyř 15-sekundových pulzů. Spojovací tkáň se očistí ze sondy pomocí lékařských kleští mezi pulzy. Homogenát se potom filtruje přes fáčovinu a filtrát se odstředuje
45 při přetížení 100 000 g po dobu 1 hodiny v ultraodstředivce Beckman L8-60M. Pelety se resuspendují homogenizací v homogenizéru Dounce za použití stejného pufrovacího roztoku. Alikvot se odebere ke stanovení proteinu Lowry-ho metodou (Lowry a kol., Protein Measurement with the Folin Phenol Reagent, J. Biol. Chem. 193, 265-275 /1951/. Alikvoty enzymových přípravků se uskladní za teploty -80°C až do použití.

50

Testování homogenátu lidské 5 α -reduktázy

Toto testování enzymu je založeno na konverzi [^{3} H]-testosteronu na [^{3} H]-5 α -dihydrotestosteron (DHT) a jiné 5 α -redukované metabolity. I když přibližně 70 % 5 α -redukováných metabolitů vytvořených při tomto testu je DHT, androstandion se tvoří z přibližně 30 %. V podstatě se nestanoví žádný androsteron. V celkovém objemu 1,0 ml je při testu typu I obsaženo 50 nM [^{3} H]-testosteronu o aktivitě 96,2 kBq, 500 μ l redukováného nikotin adenin dinukleotid fosfátu, 100 mM Tris-HCl, o hodnotě pH 7,5 (při testování typu II se na místo Tris-HCl používá 40 mM octanu sodného, o hodnotě pH 5,5) a testovaná sloučenina, jak je uvedeno. Testované sloučeniny se přidávají v 20 μ l dimethylsulfoxidu (20 μ l dimethylsulfoxidu se přidává k slepým a kontrolním stanovením). Reakce se zahájí přidáním 0,5 mg 5 α -reduktázy typu I. Reakční směs se inkubuje za teploty 25 °C po dobu 180 minut a ukončí přidáním 1 ml ledově chladného zastavujícího roztoku. Zastavující roztok obsahuje 40 μ M každého z neradioaktivního testosteronu, DHT, adrenostendionu, androstandionu, androsteronu, androstan-3 β 17 β -diolu a androstan-3 α 17 α -diolu. Vzorky se připraví pro vysoko účinnou kapalinovou chromatografii extrakcí tuhé fáze. Tuhé extrakční kolony (C-18 reversní fáze, 6 ml, 500 mg, Bond ElutTM od Analytichem International, Harbor City, CA, USA) pro jedno použití se kondicionují promýváním 5 ml methanolu a potom 5 ml deionizované vody. Reakční směsi se potom aplikují na kolony. Kolony se postupně promyjí 5 ml směsí acetonu a vody v poměru 1:4 a potom 0,3 ml methanolu. Vzorky se potom eluují 3 ml methanolu a zachycují ve scintilačních lahvíčkách o objemu 20 ml. Do každé scintilační lahvičky se potom přidají 3 ml vody. Roztoky se potom přenesou do zkumavek a odstředí po dobu 30 minut při přetížení 1000 g, k odstranění jakéhokoli materiálu ve formě částic před chromatografií. [^{3} H]-Testosteronový substrát a jeho metabolity se oddělí chromatografií za použití kolony s C-18 reversní fází (Beckman Ultrasphere 5 μ m spherical 80A pore, part no, 235329, 4,6 mm vnitřní průměr x 25 mm délka), s isokratickou mobilní fází (voda, methanol a tetrahydrofuran v objemovém poměru 46:46:8). Teplota kolony se udržuje na 35 °C a rychlost průtoku činí 1,5 ml/min. Alikvot o objemu 400 μ l se injekčně zavede do kolony a stanoví se radioaktivita za použití radioisotopového detektoru s tokem in-line, ve spojení s počítačem Macintosh, opatřeným software Rainin DynamaxTM. Rychlost průtoku scintilační kapaliny AtomflowTM činí 4,5 ml/min.

Třebaže ve většině případů sloučeniny uvedené dále byly testovány při různých koncentracích, zde se uvádějí pouze výsledky testu při koncentraci 0,3 μ M, za účelem zmenšení objemu dále uvedené tabulky. Údaje se uvádějí jako procento inhibice typu I 5AR produkovaného každou sloučeninou při této koncentraci, v porovnání ke kontrolním reakčním směsem.

Tabulka I

Sloučenina z příkladu č.	% inhibice 5 α -reduktázy typu I
5	44
6	11
7	49
8	22
9	3
10	22
11	87
12	16
13	11
14	37
15	23
16	14
17	29
18	7

Tabulka I – pokračování

Sloučenina z příkladu č.	% inhibice 5 α -reduktázy typu I
19	59
20	22
21	27
22	–
23	59
24	88
25	83
26	86
27	92
28	65
29	78
30	19
31	84
32	71
33	55
34	13
35	17
36	41
37	72
38	84
39	81
40	90
41	88
42	–
43	68
44	–
45	11
46	3
47	–
48	–
49	96
50	95, 94
51	91
52	68
53	100, 66
54	–
55	68
56	92
57	–
58	65
59	–
60	–
61	53
62	45
63	–
64	81
65	79
66	67
67	22
68	31
69	84
70	–

Tabulka I – pokračování

Sloučenina z příkladu č.	% inhibice 5 α -reduktázy typu I
71	80
72	16
73	87
74	16
75	63
76	83
77	88
78	–
79	–
80	76
81	92
82	85
83	–
84	88
85	–
86	66
87	83
88	96
89	–
90	–
91	87
92	–
93	–
94	–
95	95
96	89
97	–
98	76
99	88
100	96
101	75
102	92
103	81
104	89
105	92
106	73
107	80
108	100
109	97
110	97
111	44
112	64
113	70
114	55
115	31
116	–
117	46
118	25
119	84
120	93
121	–
122	–

Tabulka I – pokračování

Sloučenina z příkladu č.	% inhibice 5 α -reduktázy typu I
123	10
124	23
125	64
126	85
127	–
128	82
129	91
130	83
131	57
132	87
133	77
134	97
135	92
136	100
137	90
138	88
139	30
140	–
141	–
142	22
143	63
144	90
145	85
146	13
147	35
148	2
149	58
150	67
151	31
152	47
153	49
154	56
155	58
156	71
157	88
158	78
159	87, 87
160	61
161	71
162	79
163	80
164	85, 87
165	61
166	50
167	62
168	85
169	75
170	
171	43
172	55
173	65
174	82

Tabulka I - pokračování

Sloučenina z příkladu č.	% inhibice 5 α -reduktázy typu I
175	58
176	25
177	58
178	
179	61
180	59
181	63
182	63
183	89
184	73
185	88
186	90
187	93
188	88
189	84
190	76
191	65
192	80
193	—
194	—
195	90
196	11
197	—
198	—
199	—
200	59
201	69
202	41
203	8
204	34
205	100
206	97, 100
207	45
208	77
209	24
210	81
211	70
212	73
213	64
214	26
215	64
216	78
217	93
218	84
219	91
220	67
221	95
222	86
223	36
224	71
225	47
226	16

Tabulka I - pokračování

Sloučenina z příkladu č.	% inhibice 5 α -reduktázy typu I
227	97
228	77
229	97
230	86
231	80
232	94
233	95
234	83
235	28
236	84
237	33
238	72
239	42
240	55
241	65
242	5
243	88
244	51
245	54
246	92
247	60
248	54
249	69
250	83
251	69
252	89
253	5
254	37
255	71
256	38
257	36
258	27
259	31
260	84
261	86
262	91
263	56
264	90
265	78
266	57
267	34
268	—
269	8
270	18
271	—
272	86
273	—
274	34
275	75
276	92
277	42
278	—

Tabulka I - pokračování

Sloučenina z příkladu č.	% inhibice 5 α -reduktázy typu I
279	85
280	97, 100
281	75
282	75
283	87
284	86
285	93
286	53
287	82
288	19
289	23
290	25
291	—
292	86

5 Způsoby ošetřování podle tohoto vynálezu jsou mechanisticky nalezeny na základě význačné aktivity sloučenin obecného vzorce I při inhibici konverze testosteronu na 5 α -dihydrotestosteron typem I 5 α -reduktázy. Způsoby ošetřování zahrnují metody prevence vývoje rakoviny prostaty u pacientů, u kterých je takové riziko, avšak dosud netrpí rakovinou prostaty, a způsoby prevence nebo ošetřování metastáz rakoviny prostaty do kostní hmoty u pacientů, kteří mají tuto chorobu.

10 Způsob prevence rakoviny prostaty

15 Způsob prevence se dosahuje podáváním účinného množství sloučeniny obecného vzorce I pacientovi, u kterého je nebezpečí vývoje takové rakoviny. Jak je dobře známo, je několik snadno rozeznatelných skupin mužů, kteří trpí nebezpečím rakoviny prostaty. Jedna taková skupina zahrnuje muže, kteří mají počáteční prostatickou hyperplasiu, která je často předchůdcem rakoviny prostaty. Jinou vysoce rizikovou skupinou jsou muži, pocházející z rodin, ve kterých je běžná rakovina prostaty. Například muž, jehož otec a děd měli rakovinu prostaty je zvláště vysoce rizikový. Avšak muži, kteří mají jeden nebo větší počet praotců, bratrů, bratranců a podobných příbuzných, kteří měli rakovinu prostaty, jsou značně rizikovější na onemocnění než 20 obecně mužská populace.

Jiná riziková populace zahrnuje muže, kteří mají abnormálně vysoké hladiny cirkulujících prostaticky specifických protilátek (PSA). Nedávno se stalo běžným stanovovat prostaticky specifické protilátky rutinně v průběhu periodických fyzikálních vyšetření a zjištění abnormálně vysoké 25 prostaticky specifické protilátky (vyšší než 0,4 $\mu\text{g/ml}$) je široce dostupný ukazatel pacientů s rizikem rakoviny prostaty.

Pacient, který má neoplastické abnormality buněk prostaty, zvláště buněk výstelky, je jasně rizikový na rakovinu prostaty. Takové abnormality se často pozorují ve tkáni odejmuté z prostaty 30 při operacích vedoucích k odstranění blokáže moči, která je způsobena začínající prostatickou hyperplasií. Nyní je stále více běžné provádět biopsii u pacientů, kteří mají vysoké výsledky prostaticky specifické protilátky, zvláště s pohledem na neoplastické abnormality.

Konečně muži pokročilého věku mohou vždy být pokládáni za rizikové k rakovině prostaty, 35 třebaže jsou nepřítomny jiné zhoršující okolnosti. Muži ve věku 70 a 80 let mohou být pokládáni za vysoce rizikové pro vývoj rakoviny prostaty v každé době a muži ve svých padesáti a šedesáti letech jsou méně exponováni, ale stále výrazně pokládáni za rizikové z hlediska rakoviny prostaty.

40 Proto způsob prevence podle tohoto vynálezu je vhodný u velmi velké části mužské populace.

Prevence a ošetřování metastáz

Obvyklá první cesta metastáz rakoviny prostaty směřuje do kostní hmoty, zvláště do páteře a pánve. Další stupně metastáz zahrnují žebra a libovolnou část kostry. Aktivita sloučenin podle tohoto vynálezu a způsoby prevence metastáz a ošetřování kostí poškozených metastázami jsou vhodné u řady pacientů trpících rakovinou prostaty.

Jedna skupina pacientů, kterým má ošetřování přinést prospěch, zahrnuje pacienty, kteří mají rakovinu prostaty, jež dosud nemetastazuje, ale u které je nebezpečí metastáz. V podstatě všichni pacienti trpící rakovinou prostaty jsou ve skutečnosti v nebezpečí metastáz, i když se dosud nevyskytly, a tak způsob podle tohoto vynálezu se může aplikovat na libovolného pacienta trpícího rakovinou prostaty, který je stále ve stadiu závislém na hormonech, nebo ve stadiu nezávislém na hormonech, avšak bez metastáz, aby se zabránilo metastázám do kostní hmoty.

Jiná důležitá skupina pacientů s rakovinou prostaty, které ošetřování má přinést prospěch, zahrnuje pacienty, u kterých je riziko rakoviny prostaty, jak bylo rozebráno výše, nebo kteří jsou v předrakovinném nebo neoplastickém stavu. Způsob podle tohoto vynálezu se může používat u takových pacientů, kde se má zabránit metastáze do kostní hmoty, a kde se má u rakoviny zastavit aktivní forma.

Kromě toho pacientovi, kteří jsou poškozeni rakovinou prostaty, se ošetřují tím způsobem, že se jejich metastázové poškození kostní hmoty sníží co do velikosti, zabrání se růstu, odstraní se zcela nebo z části nebo se sníží aktivita a schopnost metastázovat dále do jiných orgánů, podáváním sloučeniny obecného vzorce I.

U všech výše popsaných pacientů a metod ošetřování se dosahuje úlevy a aktivita rakoviny prostaty se může snížit nebo se jí dá zabránit inhibicí konverze testosteronu na 5 α -dihydrotestosteron v aktivních nebo potenciálně aktivních buňkách rakoviny. Mechanismus účinku spočívá v inhibici takových buněk aktivity typu I 5 α -reduktázy.

Výraz „účinné množství“ se používá v tomto dokumentu k popisu dávky sloučeniny obecného vzorce I a je definován jako dávka, která poskytuje účinné ošetření nebo prevenci pacientovi.

Podávání sloučenin obecného vzorce I za účelem dosažení těchto metod terapie se provádí podáním účinného množství zvolené sloučeniny pacientovi potřebujícímu takové ošetření nebo profylaxi. Účinné množství jednotlivé sloučeniny stanoví, v konečném rozboru, lékař na základě prověření případu, ale závisí na okolnostech, jako je přesná choroba určená k ošetřování, obtížnost choroby a jiné nemoci a stavy, kterými pacient trpí, zvolené cesty podání, jiných léčivých a ošetřeních, které pacient může souběžně vyžadovat a bez pochyby také na jiných okolnostech podle úsudku lékaře. Pozoruje se, že sloučeniny jsou aktivní ve velmi nízkých koncentracích, a proto nízkých úrovních dávky, co dovoluje účinné ošetřování nebo profylaxi s malou pravděpodobností vedlejších účinků nebo křížících se reakcí s jinými ošetřeními nebo léčivými látkami. Proto obvyklá denní dávka sloučeniny obecného vzorce I je v rozmezí od přibližně 0,02 do zhruba 100 mg za den. Výhodnější denní rozmezí dávky je od přibližně 0,1 do zhruba 50 mg a zvláště výhodné je od přibližně 1 do zhruba 20 mg za den. Sloučeniny se mohou podávat v jediné denní dávce nebo denní dávka se může podávat po částech v intervalech během dne, jak je výhodné podle uvážení lékaře.

Sloučeniny vynálezu se mohou podávat různými cestami včetně cesty orální, rektální, transdermální, subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intranasální. Sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou výhodně zpracovány na prostředek před podáním. Proto jiným znakem tohoto vynálezu je farmaceutický prostředek, který obsahuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelnou nosnou látku, ředidlo nebo vehikulum.

Aktivní látky v takových prostředcích tvoří od 1 až do 99,9 % hmotnostních prostředku. Výraz „farmaceuticky přijatelný“ znamená, že nosná látka, ředidlo nebo vehikulum musí být snášitelné s jinými složkami prostředku a nesmějí mít zhoubný vliv na svého příjemce.

- 5 Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu se připravují známými způsoby za použití dobře známých a snadno dostupných složek. Při přípravě prostředků podle tohoto vynálezu se účinná látka smíchá s nosnou látkou, zředí se nosnou látkou nebo se uzavře do nosné látky, která může být ve formě kapsle, kašety, papíru nebo jiného zásobníku. Pokud nosná látka slouží jako ředidlo, může být tuhá, polotuhá nebo kapalná látka, která působí jako vehikulum, pomocná látka nebo prostředí pro aktivní látku. Tak prostředky mohou být ve formě tablet, pilulek, prášků, pastilek, sašet, kašet, elixírů, suspenzí, emulzních roztoků, sirupů, aerosolů (jako tuhých látek nebo v kapalném prostředí), měkkých a tvrdých želatinových čípků, sterilních injekčních roztoků, sterilně balených prášků a podobně.
- 10
- 15 Dále uvedené příklady prostředků jsou toliko ilustrací a nejsou zamýšleny žádným způsobem jako omezení rozsahu tohoto vynálezu. „Aktivní látka“ samozřejmě znamená sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

20 Prostředek 1

Tvrdé želatinové kapsle se připravují za použití dále uvedených složek.

	Množství (mg/kapsle)
sloučenina z příkladu 136	20
škrob, sušený	400
stearát hořečnatý	10
celkem	430 mg

25

Prostředek 2

Tablety se připravují za použití složek uvedených dále.

	Množství (mg/kapsle)
sloučenina z příkladu 280	40
celulóza, mikrokrystalická	600
oxid křemičitý, sublimovaný	10
kyselina stearová	5
celkem	655 mg

30

Složky se promíchají a slisují do formy tablet, z nichž každá má hmotnost 655 mg.

Prostředek 3

35

sloučenina A	10 mg
škrob	70 mg
celulóza, mikrokrystalická	60 mg
polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	4 mg
natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5 mg
stearát hořečnatý	0,5 mg
mastek	1 mg
celkem	150 mg

Účinná látka, škrob a celulóza se protlučou sítem s velikostí ok 45 US (rozměr částice 0,400 mm) a důkladně promísí. S výsledným práškem se promíchá polyvinylpyrrolidon a vše se potom protluče sítem s velikostí ok 14 US (rozměr částice 1,168 mm). Granule takto vyrobené se vysuší za teploty 50 °C a protlučou sítem s velikostí ok 18 US (rozměr částice 0,891 mm). Natriumkarboxymethylcelulovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek se předem protlučou sítem s velikostí ok 60 US (rozměr částice 0,246 mm) a potom přidají ke granulím, se kterými se po promíchání slisují na tabletovacím stroji, aby se získaly tablety, z nichž každá má hmotnost 150 mg.

10

Prostředek 4

Kapsle, z nichž každá obsahuje 80 mg účinné látky, se připraví takto:

(-)-(4aR)-(10bR)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktadihydrobenzo[f]chinolin-3-on	80 mg
škrob	58 mg
celulóza, mikrokrystalická	58 mg
stearát hořečnatý	4 mg
celkem	200 mg

15

Účinná látka, celulóza, škrob a stearát hořečnatý se promísí, protlučou sítem s velikostí ok 45 US (rozměr částice 0,300 mm) a plní do tvrdých želatinových kapslí v množství odpovídajícím hmotnosti 200 mg.

20

Prostředek 5

Čípky, z nichž každý obsahuje 25 mg účinné látky na dávku, se připraví takto:

(-)-(4bR)-(10bR)-8-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktadihydrobenzo[f]chinolin-3-on	25 mg
glyceridy nasycených mastných kyselin	2000 mg
celkem	2025 mg

25

Aktivní látka se protluče sítem s velikostí ok 60 US (rozměr částic 0,246 mm) a suspenduje v glyceridech nasycených mastných kyselin, předem roztavených za použití minimálního nezbytného tepla. Směs se potom vylije do čípkových forem o jmenovitém obsahu 2 g a nechá vychladnout.

30

Prostředek 6

Suspenze, obsahující vždy 50 mg aktivní látky na 5 ml dávky, se připraví takto:

35

(-)-(4aR)-(10bR)-8-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktadihydrobenzo[f]chinolin-3-on	50 mg
natriumkarboxymethylcelulóza	50 mg
sirup	1,25 mg
roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
ochucovadlo	podle potřeby
barvivo	podle potřeby
čištěná voda	do 5 ml

Aktivní látka se protluče sítem s velikostí ok 45 US (rozměr částice 0,400 mm) a smíchá s natriumkarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. K této pastě se přidá roztok kyseliny benzoové, ochucovadla a barviva zředěný malým množstvím vody, za míchání. Potom se doplní dostatečné množství vody na požadovaný objem.

Prostředek 7

Intravenózní prostředek se může připravit takto:

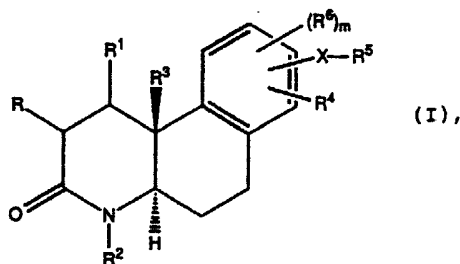
(-)-(4aR)-(10bR)-8,9-dichlor-4,10b-dimethyl-
1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktadihydrobenzo[f]chinolin-3-on
isotonický fyziologický roztok

10 mg
1000 ml

Roztok výše uvedených složek se obecně podává intravenózně pacientovi v dávce 1 ml za minutu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu obecného vzorce I



ve kterém

R a R¹ představují oba atom vodíku nebo jako kombinace tvoří vazbu,

R² znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R³ znamená atom vodíku, methyl nebo ethyl,

bud'

R⁴ a X-R⁵ mají dále uvedené významy, (R⁶)ₘ je nepřítomen a R³ nepředstavuje atom vodíku,

nebo

(R⁶)ₘ má dále uvedené významy, R⁴ a X-R⁵ jsou nepřítomny a R³ nepředstavuje ethyl,

R⁴ a -X-R⁵ jsou vždy v jedné z poloh 7, 8 nebo 9,

R^4 představuje atom vodíku, atom halogenu, methyl nebo ethyl;

X představuje alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, vazbu, skupinu $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$,
 5 $-\text{CO}-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{Y}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CO}-$, $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-$ nebo $-\text{SO}_3-$, kde skupiny X, které nejsou symetrické, mohou být v libovolné orientaci,

Y představuje skupinu vzorce $-\text{S}-$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{NH}-$,

10 Z představuje skupinu vzorce $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

n znamená číslo od 0 do 3,

15 R^5 představuje fenyl, naftalenyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, anthracenyl, acenaftalenyl, tiazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, thiofenyl, fentanthrenyl, chinolyl, fluorenyl, isochinolyl, indanyl, benzopyranyl, indolyl, benzisochinolyl, benzindolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, chinoxaliny, benzoxazolyl, tetrazolyl, naftothiazolyl, chianazoliny, thiazolo-
 20 pyridyl, pyridazinochinazoliny, benzisothiazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, difenylmethyl nebo trifenylmethyl,

20 skupiny R^5 uvedené výše jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 skupinami, zvolenými ze souboru sestávajícího z atomů halogenu, trifluormethylu, trifluorethoxyskupiny, C_1-C_4 alkylu, trifluormethoxyskupiny, hydroxyskupiny, C_1-C_3 alkoxyskupiny, nitroskupiny, C_1-C_3 alkyl-
 25 thioskupiny, C_1-C_6 alkanoylu, fenylu, oxoskupiny, fenoxyskupiny, fenylthioskupiny, C_1-C_3 alkylsulfonylu, C_1-C_3 alkylsulfonylu, kyanoskupiny, aminoskupiny, C_1-C_3 alkylaminoskupiny, difenylmethylaminoskupiny, trifenylmethylaminoskupiny, benzyloxyskupiny, benzylthioskupiny, (mono-halogen, nitro nebo CF_3)benzyl(oxy nebo thio)skupiny, di(C_1-C_3 alkyl, C_3-C_6 cykloalkyl
 30 nebo C_4-C_8 cykloalkylalkyl)aminoskupiny, (mono- C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy nebo halogen)-(fenyl, fenoxo, fenylthio, fenylsulfonyl nebo fenoxysulfonyl)ové skupiny, C_2-C_6 alkanoylamino-
 skupiny, benzoylamino skupiny, difenylmethylamino(C_1-C_3 alkyl)ové skupiny, aminokarbonylu, C_1-C_3 alkylaminokarbonylové skupiny, di(C_1-C_3 alkyl)aminokarbonylové skupiny, halogen- C_1-C_6 alkanoylu, aminosulfonylu, C_1-C_3 alkylaminosulfonylu, di(C_1-C_3 alkyl)aminosulfonylu, fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkyl)ové skupiny, (halogen, C_1-C_3 alkyl nebo C_1-C_3 alkoxy)-
 35 fenyl(oxy nebo thio)-(C_1-C_3 alkyl)ové skupiny, benzoylu nebo (amino, C_1-C_3 alkylamino nebo di(C_1-C_3 alkyl)amino)-(C_1-C_3 alkyl)ové skupiny,

40 nebo skupina R^5 popsaná výše je substituována morfolino(C_1-C_3 alkyl)ovou skupinou, fenyl(C_1-C_3 alkyl)piperidylovou skupinou, fenyl(C_1-C_3 alkyl)piperidylaminokarbonylovou skupinou, C_2-C_6 alkanoylaminothiofenylovou skupinou nebo (amino, C_1-C_3 alkylamino nebo di(C_1-C_3 alkyl)amino)naftalenylsulfonylamino skupinou,

nebo R^5 je perhalogenfenylová skupina,

45 nebo R^5 znamená terc.-butylkarboxamidoskupinu, thienopyridyl, indoliny, tetrahydrobenzindolyl nebo alkoxykarbonyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části,

m představuje číslo 1 nebo 2,

50 R^6 představuje atom vodíku, halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethyl, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, amidoskupinu, alkylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy

uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $-A-R^7$,

5 kde A představuje alkýlenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenýlenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo alkýnlenovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku a

R^7 představuje atom halogenu, hydroxyskupinu, trifluormethyl, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyskupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
10 alkylové části, amidoskupinu, alkylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, dialkylamidoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminosulfonylovou skupinu nebo alkylaminosulfonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

15 $(+)-(4aS)-(10bS)-8\text{-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{chinolin-3-onu}$,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli

20 pro přípravu léčiva k prevenci vývoje rakoviny prostaty nebo k prevenci nebo léčbě metastáz z rakoviny prostaty do kostní hmoty.

2. Použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva k prevenci nebo léčbě rakoviny prostaty u pacienta.

25 3. Použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu podle nároku 1, při němž derivátem je

$(-)-(4aR)-(10bR)-8\text{-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{chinolin-3-on}$,
 $(+)-(4aR)-(10bR)-8\text{-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{chinolin-3-on}$,
 $8\text{-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{chinolin-3-on}$,
30 $(+)-(4aR)-(10bR)-8,9\text{-dichlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{chinolin-3-on}$,
 $(+)-(4aR)-(10bR)-4,10b\text{-dimethyl-8-(2-fenylethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{-chinolin-3-on}$,
35 $(+)-(4aR)-(10bR)-8\text{-benzylthio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{-chinolin-3-on}$,
 $(+)-(4aS)-(10bS)-8\text{-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{chinolin-3-on}$ nebo
 $(+)-(4aR)-(10bR)-4\text{-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{chinolin-3-on}$,
nebo farmaceuticky přijatelná sůl takového derivátu.

40 4. Použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva k léčbě metastázového poškození kostní hmoty.

45 5. Použití benzo[f]chinolin-3-onového derivátu vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva k prevenci metastáz do kostní hmoty u pacienta, který má rakovinu prostaty, která však dosud nemetastazuje do kostní hmoty.

6. Použití podle některého z nároků 5 a 6, při němž derivátem je

50 $(-)-(4aR)-(10bR)-8\text{-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{chinolin-3-on}$,
 $(+)-(4aR)-(10bR)-8\text{-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo}[f]\text{chinolin-3-on}$,
on,

- 8-chlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
(+)-(4aR)-(10bR)-8,9-dichlor-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
5 (+)-(4aR)-(10bR)-4,10b-dimethyl-8-(2-fenylethyl)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
(+)-(4aR)-(10bR)-8-benzylthio-4,10b-dimethyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
(+)-(4aS)-(10bS)-8-chlor-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on nebo
10 (+)-(4aR)-(10bR)-4-methyl-8-(4-ethyl-2-benzothiazolylthio)-10b-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-oktahydrobenzo[f]chinolin-3-on,
nebo farmaceuticky přijatelná sůl takového derivátu.

15

Konec dokumentu
