

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2001 -4443**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/9907396**

(33) Země priority: **FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.05.2002**  
(Věstník č. 5/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/FR00/01575**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/76953**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 C 211/35**

**A 61 K 31/135**

**A 61 P 37/00**

**A 61 P 35/00**

**A 61 P 9/00**

(71) Přihlašovatel:

**SANOFI-SYNTHELABO, Paris, FR;**

(72) Původce:

**Biograin Robert, Assas, FR;**

**Bourrie Bernard, Saint Gely du Fesc, FR;**

**Bourrie Martine, Saint Gely du Fesc, FR;**

**Caselias Pierre, Montpellier, FR;**

**Herbert Jean Marc, Tournefeuille, FR;**

**Lair Pierre, Goyrans, FR;**

**Nisato Dino, Saint Georges d'Orques, FR;**

**Paul Raymond, Saint Gely du Fesc, FR;**

**Vernieres Jean Claude, Muret, FR;**

(74) Zástupce:

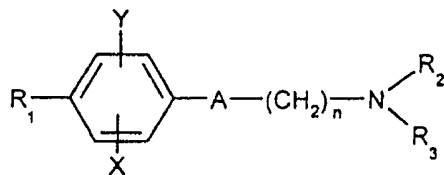
**Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Benzenové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice, které je obsahují**

(57) Anotace:

Popisují se sloučeniny vzorce I, kde A, X, Y, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> mají specifický význam. uvedené sloučeniny se specificky váží na sigma receptory zejména v periferním nervovém systému.



CZ 2001 - 4443 A3

## Benzenové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice, které je obsahují

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká benzenových derivátů obsahujících aminové skupiny substituované alkylovou skupinou a cykloalkylovou skupinou, které se specificky váží k sigma receptorům zejména periferního nervového systému, způsobu přípravy těchto sloučenin a jejich použití ve farmaceutických prostředcích a zejména imunosupresivech.

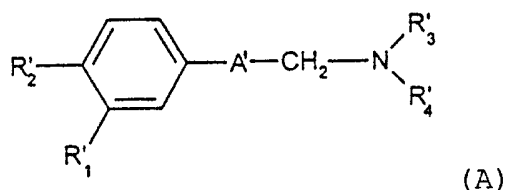
### Dosavadní stav techniky

Sigma receptory byl objeveny pomocí několika ligandů. Na prvním místě lze zmínit opiové sloučeniny, 6,7-benzomorfanly nebo SKF-10,047, zejména chirální sloučeninu (+)SKF-10,047 (W. R. Martin a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1976, 197, 517-532 ; B. R. Martin a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1984, 231, 539-544). Z těchto sloučenin se nejběžněji používá (+) N-allylnor-metazocin nebo (+)NANM a (+)pentazocin. Sigma receptorovým ligandem je i neuroleptické činidlo haloperidol a (+)3-(3-hydroxyfenyl)-1-propylpiperidin a (+)3-PPP (B. L. Largent a kol., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1984, 81, 4983-4987).

Americký patent 4 709 094 popisuje guanidinové deriváty, které jsou vysoce aktivní jako ligandy, které jsou specifické pro sigma receptory, zejména lze zmínit di-(O-tolyl)guanidin nebo DTG. Anatomická distribuce sigma receptorů v mozku byla studována autoradiograficky po označení těchto receptorů pomocí DTG - viz. E. Weber a kol., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1986, 83, 8784-8788, i ligandy (+)SKF-10,047 a (+)3-PPP according - viz.

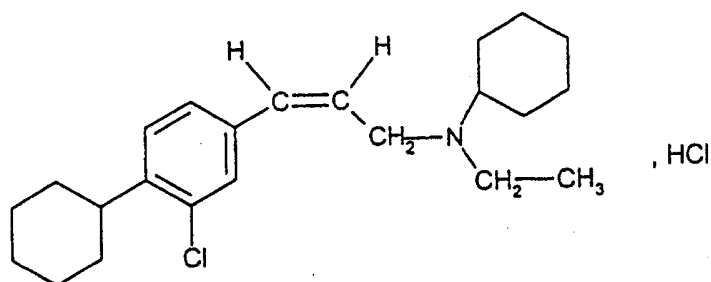
B. L. Largent a kol., J. Pharmacol. Exp. Ther. USA 1986, 238, 739-748. Autoradiografické studie umožnily jasně identifikovat sigma receptory mozku a rozlišit je od ostatních opiových receptorů a od fencyklidinových receptorů. Sigma receptory se hustě vyskytují v centrálním nervovém systému a jsou koncentrovány v mozkovém kmeni, limbickém systému a regionech aktivních při regulaci emocí. Sigma receptory se také nachází v různých periferních tkáních. Rozlišujeme minimálně dva typy sigma receptorů: sigma-1 receptory a sigma-2 receptory. Ligandy typu (+)SKF-10,047 se selektivně váží na sigma-1 receptory, zatímco ostatní ligandy, jako je DTG, haloperidol nebo (+)3-PPP vykazují velkou afinitu k sigma-1 i sigma-2 receptorům.

Evropská patentová přihláška EP 461 986 popisuje sloučeniny vzorce A



které se selektivně váží na sigma receptory a které mají imunosupresivní aktivitu.

Z této řady sloučenin byl zejména studován hydrochlorid (Z)-[3-(3-chlor-4-cyklohexylfenyl)allyl]cyklohexylethylaminu vzorce



Jako odkazy lze zmínit například *Biological Chemistry* 1997, 272 (43), 27107-27115; *Immunopharmacology a Immunotoxicology* 1996, 18 (2), 179-191. Sloučeniny vzorce A ale mají určité nevýhodné vlastnosti. Jedná se o vlastnosti, které se projevují během metabolizace, zejména závislost na cytochromu známém jako CYP 2D6.

Roku 1957 bylo poprvé publikováno, že za změny v odezvě na medicínální produkty mohou být zodpovědné dědičné rozdíly. Například je u různých jedinců a ras velmi rozdílný oxidativní metabolismus. Výzkumy provedené v posledních 15 letech ukázaly, že příčinou těchto rozdílů jsou variace ve funkční expresi multigenní cytochromové skupiny P450 (CYP). Při oxidativním metabolismu medicínálních produktů hraje u lidí roli ze všech charakterizovaných jen několik málo isoform cytochromu P450. Viz. například *Xenobiotica*, 1986, 16, 367-378. Jako klinicky důležité byly dosud identifikovány CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 2E1 a CYP 3A4. V současnosti se odhaduje, že za 90 % oxidativního metabolismu medicínálních produktů jsou zodpovědné CYP 3A4, CYP 2D6 a CYP 2C9 (do různé míry). Přestože je funkční exprese těchto isoform regulována a ovlivněna řadou fyziologických faktorů a faktorů životního prostředí, mají nejvýraznější vliv genetické faktory, což při oxidaci medicínálních produktů podtrhuje důležitou roli hranou polymorfismem. Určitý počet těchto polymorfismů již byl studován (zejména u CYP 2C19 a CYP 2D6). Zejména byla dokázána klinická důležitost polymorfismu CYP 2D6 při hydroxylaci debrisochinu (*Clin. Pharmacol. Ther.* 1991, 50, 233-238). Genetický polymorfismus CYP 2D6 je zodpovědný za problematický metabolismus více než 30 důležitých medicínálních produktů a ovlivňuje až 10 % kavkazské populace (s pomalým metabolismem).

Nyní bylo publikováno, že tento isoform řídí biotransformaci medicínálních produktů jako jsou antiarytmická činidla,  $\beta$ -blokátoři, antihypertenzivní činidla, antiangincká činidla, neuroleptická činidla a antidepresiva. S několika málo výjimkami se tyto medicínální produkty používají v psychiatrické a kardiovaskulární medicíně pro dlouhodobé léčení.

Farmakokinetické důsledky jsou zejména kvantitativní povahy: jedinci s pomalým metabolismem mají hladinu nezměněného produktu, která je vyšší než u ostatních. Tyto kvantitativní rozdíly mají značný klinický vliv na látky, které mají malý terapeutický index.

Proto genetika velmi ovlivňuje rozdíly v účinnosti a vedlejších účincích pozorované u různých jedinců. Proto je důležité stanovit, zda lze či nikoliv modifikovat metabolismus medicínálních produktů v případě genetické deficiencie enzymu.

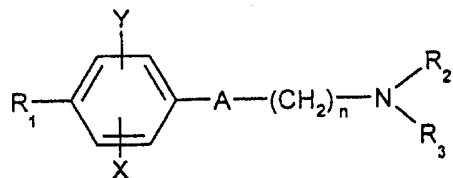
Nyní byly podle předkládaného vynálezu objeveny nové výhodné benzenové deriváty pro sigma receptory, zejména receptory periferního nervového systému, které mají imunosupresivní aktivitu a nízkou rychlost metabolizace a/nebo malou nebo žádnou účast CYP 2D6 v oxidativním procesu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají také protirakovinnou aktivitu, zejména inhibují proliferaci rakovinných buněk.

Navíc byla u těchto nových sloučenin prokázána kardiovaskulární aktivita, zejména při řízení srdeční frekvence.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou aktivní také vůči apoptose.

Proto se předkládaný vynález v jednom aspektu týká sloučenin vzorce I



(I)

ve kterém

A je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-C\equiv C-$ , skupina  $-CH=CH-$ ; skupina  $-CH_2-CH_2-$ ;

n je číslo 1 nebo 2;

X je atom vodíku, chloru nebo fluoru nebo methylová skupina nebo methoxyskupina;

Y je atom vodíku nebo chloru nebo fluoru;

R<sub>1</sub> je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem fluoru nebo chloru nebo methoxyskupinou; cykloheptylová skupina, terc-butylová skupina, dicyklopropylmethylová skupina, bicyklo[3,2,1]oktanylová skupina, 4-tetrahydropyranylová skupina, 4-tetrahydrothiopyranylová skupina nebo 1- nebo 2-adamantylová skupina nebo adamantan-2-olová skupina; nebo je R<sub>1</sub> fenylová skupina, rozumí se, že v tomto případě X a Y nejsou atomy vodíku;

R<sub>2</sub> je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná trifluormethylovou skupinou;

$R_3$  je cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku;

a adičních solí těchto sloučenin s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solvátů a hydrátů.

Termín „alkylová skupina“ znamená lineární nebo rozvětvený, nasycený, uhlovodíkový jednovazný zbytek.

Termín „(C<sub>1-4</sub>)alkyl“ znamená alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku.

V dalším aspektu se vynález týká sloučenin vzorce I, kde

A je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-C\equiv C-$ , skupina  $-CH=CH-$ ; skupina  $-CH_2-CH_2-$ ;

n je číslo 1 nebo 2;

X je atom vodíku, chloru nebo fluoru nebo methylová skupina nebo methoxyskupina;

Y je atom vodíku nebo chloru nebo fluoru;

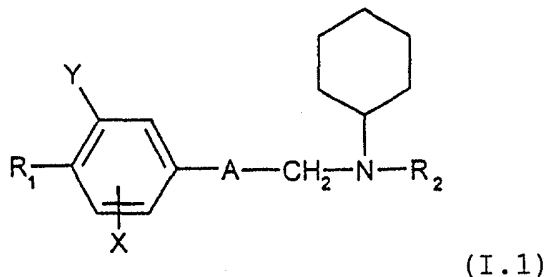
$R_1$  je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem fluoru nebo chloru nebo methoxyskupinou; cykloheptylová skupina, terc-butylová skupina, dicyklopropylmethylová skupina, bicyklo[3,2,1]oktanylová skupina, 4-tetrahydropyranylová skupina, 4-tetrahydrothiopyranylová skupina nebo 1- nebo 2-adamantylová skupina; nebo je  $R_1$  fenylová skupina, rozumí se, že v tomto případě X a Y nejsou atomy vodíku;

$R_2$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná trifluormethylovou skupinou;

$R_3$  je cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíků;

a adičních solí těchto sloučenin s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solvátů a hydrátů.

V dalším aspektu se vynález týká sloučenin vzorce I.1



kde

A je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-C\equiv C-$ ; skupina  $-CH=CH-$ ; skupina  $-CH_2-CH_2-$ ;

X je atom vodíku nebo chloru;

Y je atom vodíku chloru;

$R_1$  je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná s methylovou skupinou; fenylová skupina substituovaná atomem chloru, methoxyskupina nebo jeden nebo dva atomy fluoru; terc-butylová skupina nebo 1- nebo 2-adamantylová skupina; nebo  $R_1$  je fenylová skupina, rozumí se, že v tomto případě jsou jak X tak Y atomy chloru;

$R_2$  je alkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku;

a adičních solí těchto sloučenin s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solvátů a hydrátů.

V dalším aspektu se vynález týká sloučenin vzorce I a I.1, kde A je skupina  $-\text{CH}=\text{CH}-$  s konfigurací Z a adičních solí této sloučeniny s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solvátů a hydrátů. V dalším aspektu se vynález týká sloučenin definovaných výše, kde X je atom chloru a Y je atom vodíku nebo chloru a adičních solí těchto sloučenin s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solvátů a hydrátů.

V dalším aspektu se vynález týká sloučenin definovaných výše, kde  $R_1$  je 3,3,5,5-tetramethylcyklohexylová skupina nebo 3,3-dimethylcyklohexylová skupina nebo 4,4-dimethylcyklohexylová skupina, fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem fluoru nebo substituovaná v poloze 4 atomem chloru; nebo 1- nebo 2-adamantylová skupina; a adičních solí těchto sloučenin s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solvátů a hydrátů.

Další aspekt vynálezu tvoří následující sloučeniny a adiční soli těchto sloučenin s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solváty a hydráty:

[ (Z)-3-(4-adamantan-2-yl-3-chlorfenyl)propen-2-yl] cyklohexylethylamin;

[ (Z)-3-(4-adamantan-2-ylfenyl)propen-2-yl] cyklohexylethylamin;

{ (Z)-3-[ 4-(4,4-dimethylcyklohexyl)-2-chlorfenyl] propen-2-yl} -  
cyklohexylethylamin;

[ (Z)-3-(4-adamantan-1-yl-3-chlorfenyl)propen-2-yl] cyklohexylethylamin;

[ (Z)-3-(4-adamantan-2-yl-3,5-dichlorfenyl)propen-2-yl] cyklohexylethylamin;

[ (Z)-3-(4-adamantan-2-yl-3,5-dichlorfenyl)propen-2-yl] cyklohexyl (2-methylethyl) amin;

Zejména se vynález týká [ (Z)-3-(4-adamantan-2-yl-3,5-dichlorfenyl)propen-2-yl] cyklohexylethylaminu a jeho adičních solí s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solvátů a hydrátů.

Soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se připraví technikami, které jsou odborníkům dobře známé.

Soli sloučenin vzorce I podle předkládaného vynálezu obsahují tyto látky s anorganickými nebo organickými kyselinami, které umožňují separaci nebo vhodnou krystalizaci sloučenin vzorce I i jejich farmaceuticky upotřebitelných solí. Vhodnými kyselinami, které lze zmínit, jsou: kyselina pikrová, kyselina šťavelová nebo opticky aktivní kyseliny, například kyselina vinná a dibenzoylvinná kyselina, kyselina mandlová nebo kafrsulfonová kyselina a kyseliny, které tvoří fyziologicky upotřebitelné soli, jako je hydrochlorid, hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, dihydrogenfosfát, maleát, fumarát, 2-naftalensulfonát nebo para-toluensulfonát. Mezi solemi sloučenin vzorce I jsou nejvýhodnější hydrochloridy.

Pokud sloučenina podle předkládaného vynálezu obsahuje jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku, jsou součástí vynálezu i optické isomery této sloučeniny. Pokud sloučenina podle předkládaného vynálezu vytváří stereoisomery, například axiální a ekvatoriální nebo typu Z/E, zahrnuje vynález všechny stereoisomery této sloučeniny.

Předkládaný vynález zahrnuje sloučeniny vzorce I ve formě čistých isomerů ale i ve formě směsí isomerů v libovolných pomě-

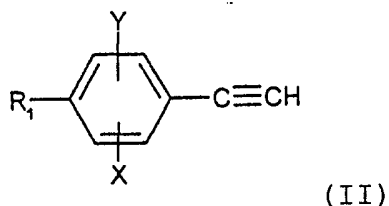
rech. Sloučeniny I se izolují ve formě čistých isomerů běžnými separačními technikami: lze použít například frakční rekrystalizaci solí racemických směsí s opticky aktivní kyselinou nebo bází, tento princip je dobře známý, nebo běžné chromatografické techniky na chirální nebo nechirální fázi; například lze použít separaci na silikagelu nebo C18-upraveném silikagelu za eluce směsí například chlorovaného rozpouštědla a alkoholu. Výše uvedené sloučeniny vzorce I také zahrnují sloučeniny, ve kterých byl jeden nebo několik atomů vodíku, uhlíku nebo halogenu, zejména chloru nebo fluoru, nahrazen svým radioaktivním isotopem, například tritiem nebo uhlíkem-14. Takto značené sloučeniny jsou vhodné pro vědecké studie metabolismu nebo farmakokinetiky a pro biochemické testy jako ligandy receptorů.

Funkční skupiny, které mohou být přítomné v molekule sloučeniny vzorce I a v reakčních meziproduktech, lze chránit buď trvale nebo dočasně chránícími skupinami, které zajistí jasnou syntézu očekávané sloučeniny. Protekční a deprotekční reakce se provádí technikami, které odborníci velmi dobře znají. Termín „dočasné chránící skupiny pro aminy, alkoholy, fenolthioly nebo karboxylové kyseliny“ znamená chránící skupiny, jako jsou popsány v dokumentu *Protective Groups in Organická Synthesis*, Green T.W. a Wuts P.G.M., John Wiley a synové, 1991 a v práci *Protecting Groups*, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag. Vhodné chránící skupiny odborníci umí zvolit. Sloučeniny vzorce I mohou obsahovat prekurzory funkčních skupin, které se vytváří následně v jednom nebo v několika krocích.

Předmětem předkládaného vynálezu je také způsob přípravy sloučenin vzorce I vyznačující se tím, že:

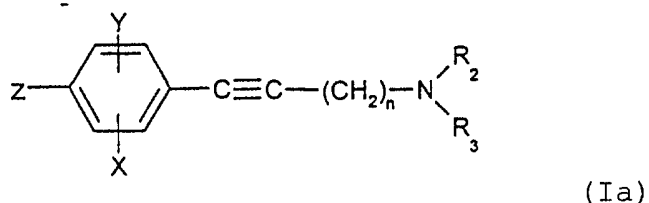
1) pokud A je skupina  $-C\equiv C-$ :

a) buď, pokud  $n = 1$ , se provede Mannichova reakce mezi fenylnacetylenovým derivátem vzorce II



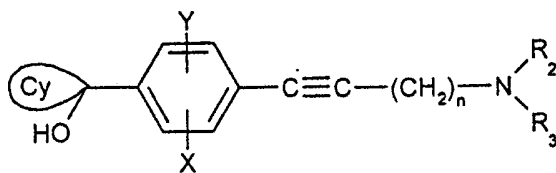
kde  $R_1$ ,  $X$  a  $Y$  jsou definovány u vzorce I, formaldehydem a aminem (1)  $\text{HNR}_2\text{R}_3$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou definovány u vzorce I;

b) nebo se provede Suzukiho reakce mezi sloučeninou vzorce Ia



kde  $X$ ,  $Y$ ,  $n$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou definovány u vzorce I a  $Z$  je atom bromu, jodu nebo je to trifluormethansulfonát (OTf), derivátem boru (2) vzorce  $R_1\text{-B(OR)}_2$ , kde  $R$  je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo arylová skupina, v přítomnosti báze a kovového katalyzátoru;

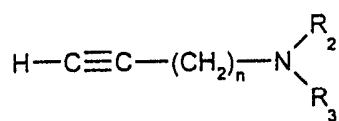
c) nebo, pokud  $R_1$  je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; cykloheptylová skupina, 4-tetrahydropyranová skupina, 4-tetrahydrothiopyranová skupina nebo adamanťlová skupina, se provede spojení mezi sloučeninou vzorce Ia, kde  $Z$  je atom jodu nebo bromu, a ketonem (3) odpovídajícím skupině  $R_1$  reprezentovaným vzorcem  $\text{Cy-C(=O)}$  v přítomnosti báze za získání meziprojektu vzorce I'



(I')

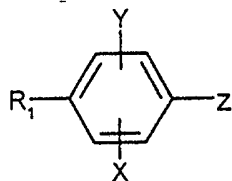
kde X, Y, n, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou definovány u vzorce I; a uvedená sloučenina vzorce I' se pak redukuje za selektivních podmínek;

d) nebo se provede spojení mezi aminem vzorce 4



(4)

kde n, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou definovány u vzorce I, a sloučeninou vzorce III



(III)

kde R<sub>1</sub>, X a Y jsou definovány u vzorce I a Z je atom bromu nebo jodu nebo trifluormethylsulfonát (triflát nebo OTf);

2) pokud A je skupina -CH=CH-, provede se hydrogenace, nascentním vodíkem nebo v přítomnosti cyklohexenu, sloučeniny vzorce I, kde A je acetylenová skupina -C≡C-, za účelem přípravy ethylenické sloučeniny I ve formě směsi Z a E isomerů, nebo se tato hydrogenace provede v přítomnosti kovového katalyzátoru na nosiči za účelem přípravy ethylenické sloučeniny I v konfiguraci Z, nebo se alternativně sloučenina vzorce I, kde A je acetylenická skupina -C≡C-, nechá reagovat s hydridem kovu za

účelem přípravy ethylenické sloučeniny vzorce I v konfiguraci E;

3) pokud A je skupina  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , provede se hydrogenace sloučeniny vzorce I, kde A je skupina  $-\text{CH}=\text{CH}-$  nebo skupina  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ .

Krok 1a podle předkládaného vynálezu se provádí za zahřívání vhodně na teplotu mezi 80 °C a 90 °C v polárním rozpouštědle jako je 1,2-dimethoxyethan nebo 1,4-dioxan. Pro usnadnění kondenzační reakce lze použít katalyzátor například sůl kovu jako je chlorid mědi II nebo chlorid mědi III.

V kroku 1b se vhodně provádí mezi sloučeninou vzorce Ia, kde Z je skupina OTf, a derivátem boru 2 vzorce  $\text{R}_1-\text{B}(\text{OH})_2$  Suzukiho spojení v přítomnosti báze, jako je hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, nebo jeho alkoxid, fosfát nebo karbonát, zejména fosforečnan draselný nebo uhličitan sodný. Reakce se provádí v přítomnosti kovového katalyzátoru, například mědi, cínu nebo vhodně palladia, jako je tetrakis(trifenylofosfin)palladium popřípadě s halogenidem jako je chlorid lithný, který působí jako pomocný katalyzátor. Postup se provádí se zahříváním při teplotě mezi 60 °C a 80 °C v inertním rozpouštědle jako je toluen nebo 1,2-dimethoxyethan nebo vhodně ve směsi toluen/voda resp. ve dvoufázovém prostředí s přidavkem alkoholu jako je ethanol.

Suzukiho reakce byla popsána v řadě publikací jako je například Synth. Commun. 1981, 11 (7), 513-519 a J. Org. Chem. 1993, 58 (8), 2201-2208. Boronové kyseliny 2 vzorce  $\text{R}_1-\text{B}(\text{OH})_2$  jsou komerčně dostupné nebo se připraví běžným způsobem z odpovídajícího halogenderivátu, vhodně bromderivátu  $\text{R}_1\text{Br}$  působením například trimethylborátu v přítomnosti báze jako je terc-butyl-lithium.

V kroku 1c se vhodně provádí spojení sloučeniny Ia, kde Z je atom bromu, v přítomnosti báze jako je n-butyllithium v inertním rozpouštědle, vhodně diethyletheru při nízké teplotě, vhodně teplotě od -80 do -70 °C. Redukce látky I' na látku I se provádí za selektivních podmínek například podle postupu popsaného v práci Tetrahedron, 1995, 51, 11043-11062 působením chlortrimethylsilanu a jodidu sodného ve směsi acetonitrilu a chlorovaného rozpouštědla jako je dichlormethan, následovaným reakcí s octovou kyselinou v přítomnosti zinku nebo alternativně působením jodovodíkové kyseliny nebo iontovou hydrogenací působením tetrahydridoboritanu sodného v triflátové kyselině.

V kroku 1d se kondenzace provádí v přítomnosti palladiového katalyzátoru, jednoho nebo několika terciárních aminů a popřípadě chloridu lithného. Vhodně se použije sloučenina III, kde Z je triflát, a postup se provádí v přítomnosti palladiového katalyzátoru jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium nebo dichlorbis(trifenylfosfin)palladium a popřípadě pomocného katalyzátoru jako je jodid mědi. Pokud je Z triflát, lze také použít chlorid lithný. Toto spojení se vhodně provádí v přítomnosti triethylaminu a pyridinu za varu reakční směsi. Pro tento typ spojení známý jako Sonogashirova reakce lze použít postup podle práce J. Org. Chem. 1993, 58, 7368-7376 a 1998, 63, 1109-1118; Syn. Lett. 1995, 1115-1116 a Synthesis, 1987, 981.

Při přípravě sloučeniny I, kde A je skupina -CH=CH- v konfiguraci Z, se hydrogenace obecně provádí v přítomnosti cyklohexenu a kovového katalyzátoru na nosiči, jako je palladium na síranu barnatém nebo uhličitanu vápenatém nebo Raneyův nikl nebo vhodně Lindlarův katalyzátor v rozpouštědle, které je pro reakci inertní jako je petrolether nebo alkoholické rozpouštědlo. Při přípravě sloučeniny I v konfiguraci E se vhodně použije kovový

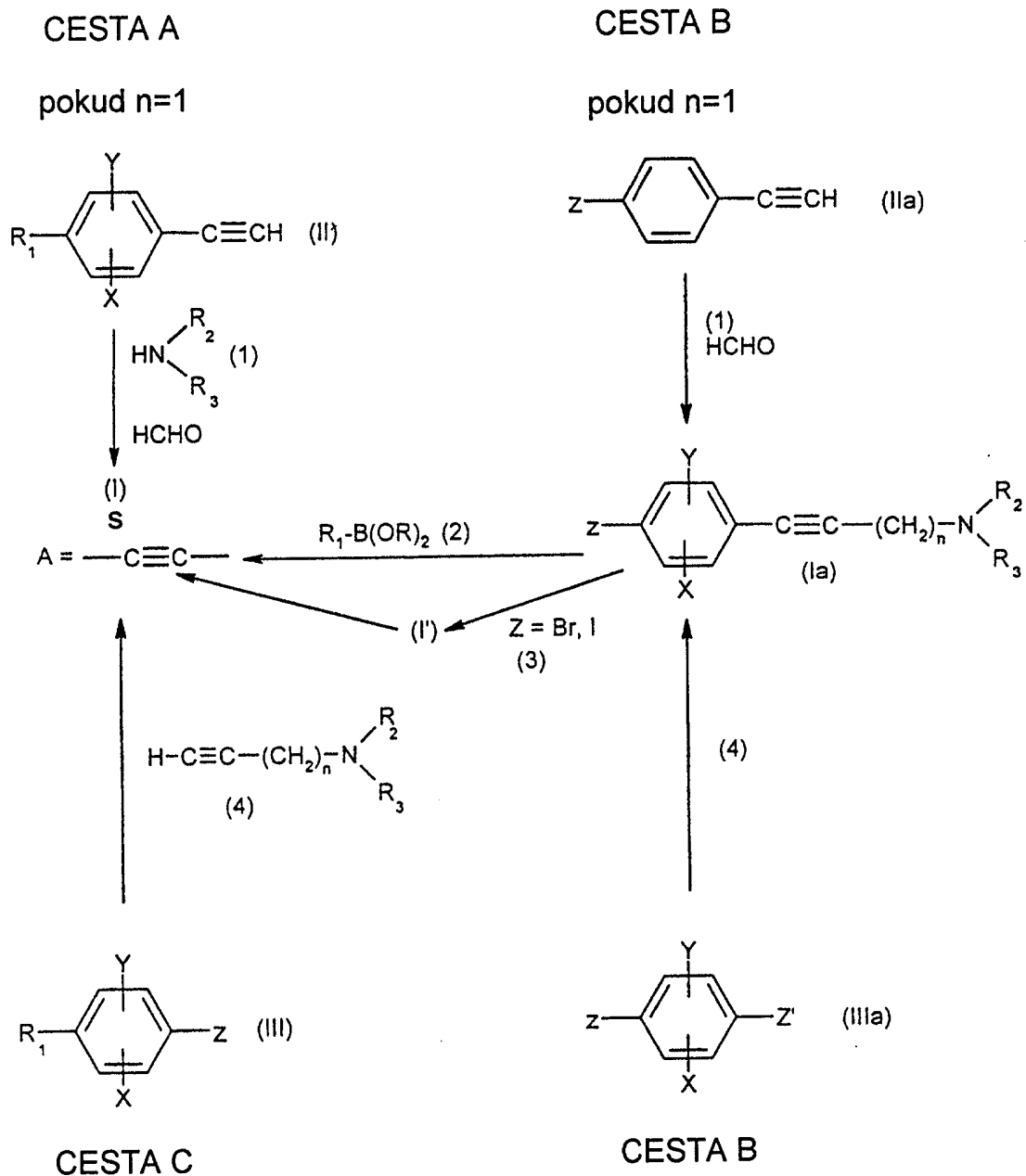
hydrid jako diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) v inertním rozpouštědle, jako je toluen.

Při přípravě sloučenin I, kde A je skupina  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , se hydrogenace obecně provádí v alkoholu, například ethanolu, v přítomnosti katalyzátoru jako je oxid platičitý nebo výhodně palladium na uhlí.

Techniky redukce alkenů a alkynů použité výše popisuje například práce „Catalytic Hydrogenation Techniques and Applications in Organic Chemistry“, Robert L. Augustin, 1965, Marcel Dekker, Inc. New York.

Obecný postup pro přípravu sloučenin I, kde A je acetylenická skupina  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ , je popsán níže ve schématu 1:

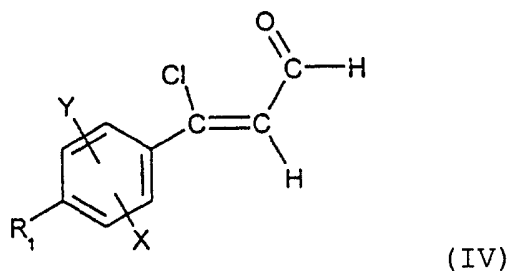
SCHÉMA 1



Ve schématu 1 znamená A skupinu  $-C\equiv C-$  a symboly  $X$ ,  $Y$ ,  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  a  $R_3$  jsou definovány u vzorce I,  $R$  je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo arylová skupina,  $Z$  je atom bromu nebo jodu nebo triflát a  $Z'$  je triflát, pokud  $Z$  je atom bromu nebo jodu, nebo je  $Z'$  také atom bromu nebo jodu. Důležitost povahy subs-

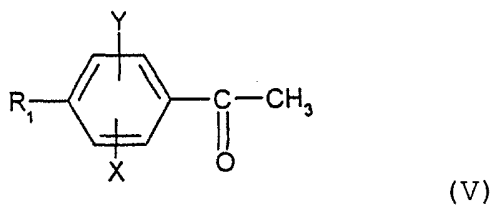
tituentů Z a Z' ve spojovací reakci označené CESTA D popíšeme podrobně níže.

Sloučenina II se získá reakcí v bázičném prostředí chlorakroleinu vzorce IV



kde X, Y a R<sub>1</sub> jsou definovány u vzorce I, vhodně působením hydroxidu sodného v rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo vhodně 1,4-dioxan při teplotě varu rozpouštědla.

Chlorakrolein IV se připraví z acetofenonu vzorce V



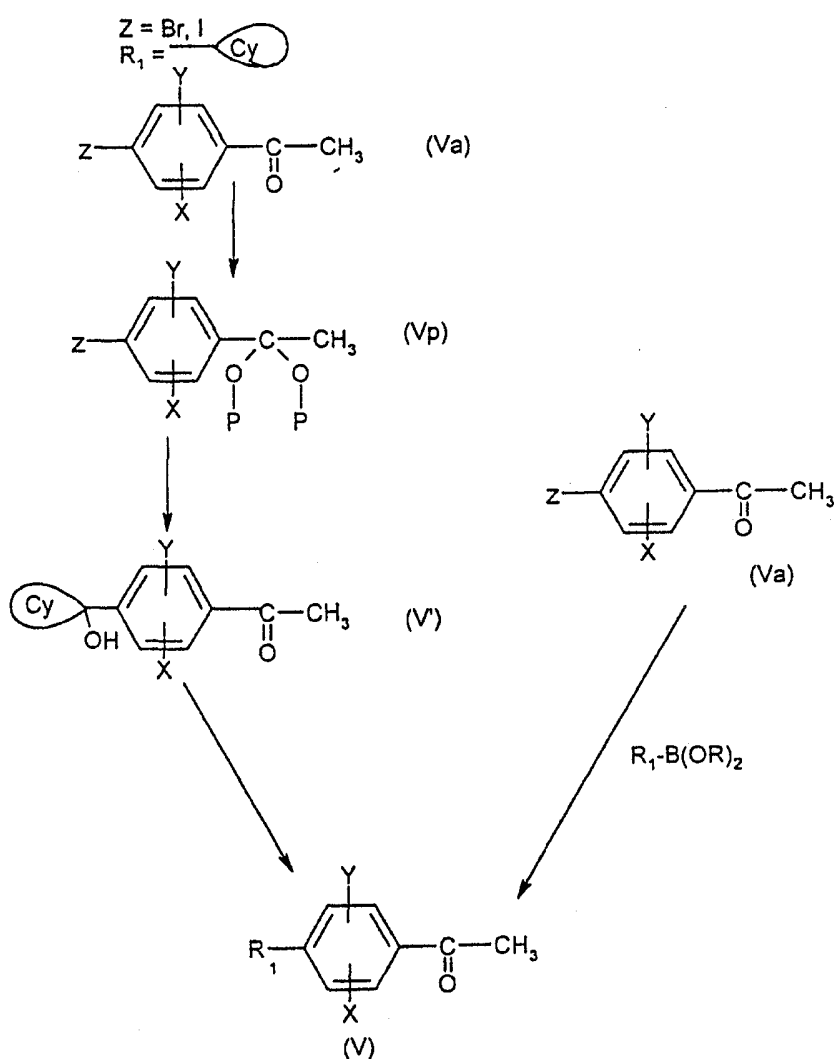
kde X, Y a R<sub>1</sub> jsou definovány u vzorce I, působením Vilsmeierova komplexu. Při tom se použije například (chlormethylen)-dimethylamoniumchlorid, což je komerční Vilsmeierův komplex, nebo Vilsmeierova komplexu, který se získá z disubstituovaného formamidu spojeného s oxalylchloridem, oxychloridem fosforečným nebo fosgenem. Postup se obecně provádí v chlorovaném rozpouštědle nebo etheru při teplotě mezi -20 °C a 40 °C. Zejména vhodné je použití Vilsmeierova komplexu získaného z dimethylformamidu a oxalylchloridu v rozpouštědle jako je dichlormethan nebo 1,2-dimethoxyethan při teplotách mezi -10 °C a 10 °C.

Tento typ reakce viz. například J. Chem. Soc. (C) 1970, 2484-2488 a Angew. Chem. Internat. Ed. 1963, 2, 98-99.

Acetofenony vzorce V jsou známe nebo se připraví známými postupy například popsány v Gazz. Chim. Ital. 1949, 79, 453-457 a J. Am. Chem. Soc. 1947, 69, 1651-1652.

Přípravu sloučenin vzorce V ilustruje schéma 2

SCHÉMA 2



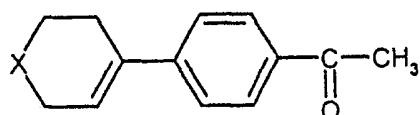
Ve schématu 2 mají symboly X, Y a R<sub>1</sub> význam definovaný u vzorce I, skupina Cy je definována výše u vzorce I', Z je atom bromu

nebo jodu nebo skupina OTf, R je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo arylová skupina a P je chránicí skupina ketonové funkce jako je methylová skupina.

Sloučeniny vzorce V lze získat přímo ze sloučeniny Va působením sloučeniny boru  $R_1-B(OR)_2$  (2) jak je popsáno u konverze látky Ia na látku I. Ketonová skupina sloučeniny Va může být také chráněna běžným způsobem, například působením trialkylorthoformiátu v odpovídajícím alkoholu v přítomnosti kyselina jako je *para*-toluensulfonová kyselina.

Takto se získá sloučenin Vp, která reaguje s ketonem  $\text{Cy=O}$  za podmínek popsaných u konverze z látky Ia na látku I'. Ketonová skupina se ochrání hydrolýzou v kyselém prostředí za získání sloučeniny V'. Uvedená sloučenina V' se pak redukuje za mírných podmínek popsaných u konverze látky I' na látku I.

V některých případech, například pokud  $R_1$  je 4,4-dimethylcyklohexylová skupina nebo 4-tetrahydropyranylová skupina, může vzniknout meziprodukt vzorce VI



(VI)

kde X je atom kyslíku nebo skupina  $-C(CH_3)_2$ , který po předchozí ochraně ketonové skupiny a hydrogenaci například v přítomnosti palladia na uhlí v methanolu a následném ochránění ketonové skupiny poskytne požadovanou sloučeninu V.

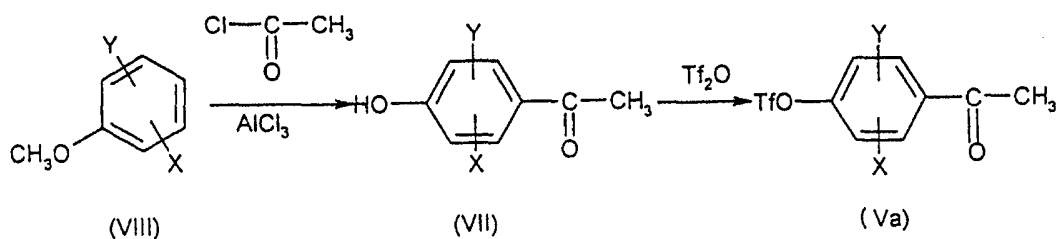
Sloučeniny vzorce V, kde X a/nebo Y nejsou atomy vodíku, lze získat ze sloučenin V kde  $X = Y = H$ , způsoby, které jsou odborníkům známé. Například pokud je X a/nebo Y atom chloru, provede se chlorace aromatického jádra působením plynného

chloru v přítomnosti Lewisovy kyseliny, vhodně chloridu hliní-  
tého, v chlorovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, vhodně  
při teplotě 0 °C.

Sloučeniny vzorce Va jsou komerčně dostupné, nebo je lze při-  
pravit způsoby, které jsou odborníkům známé.

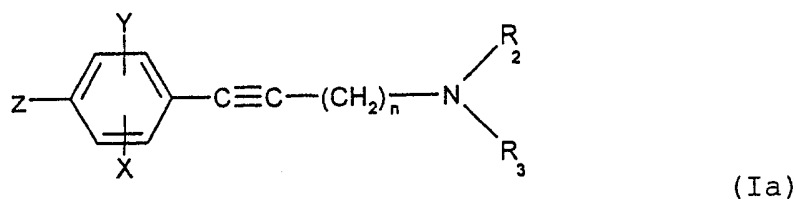
Například pokud je Z triflát, lze sloučeninu Va připravit podle  
schématu 3:

SCHÉMA 3



Ve schématu 3 mají symboly X a Y význam definovaný u vzorce I.  
Sloučeniny VIII jsou komerčně dostupné nebo se připraví známým  
způsobem.

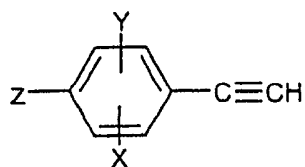
V dalším aspektu jsou předmětem předkládaného vynálezu také  
sloučeniny vzorce Ia



kde mají symboly X, Y, n, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> význam definovaný u vzorce I  
a Z je atom bromu nebo jodu nebo skupina OTf. Tyto sloučeniny  
jsou nové a tvoří klíčové meziprodukty syntézy sloučenin vzor-  
ce I.

Předkládaný vynález se také týká způsobu přípravy derivátů vzorce Ia, který se vyznačuje tím, že

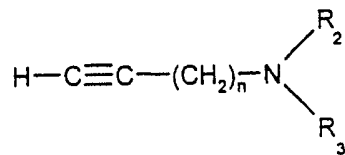
- se buď pokud je  $n = 1$ , provede Mannichova reakce mezi fenylacetylenovým derivátem vzorce IIa



(IIa)

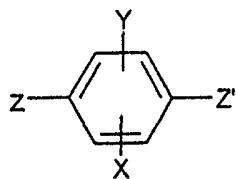
kde symboly X a Y mají význam definovaný u vzorce I a Z je atom bromu nebo jodu nebo skupina OTf, formaldehydem a aminem (1)  $HNR_2R_3$ ;

- nebo se provede spojovací reakce mezi aminem vzorce 4



(4)

kde jsou  $R_2$ ,  $R_3$  a  $n$  definovány u vzorce I, a derivátem vzorce IIIa:



(IIIa)

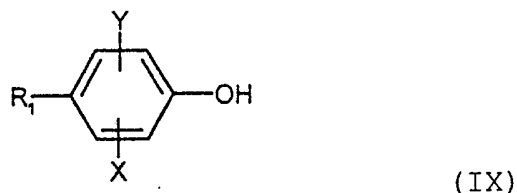
kde mají symboly X a Y význam definovaný u vzorce I, Z je atom bromu nebo jodu nebo a triflát a Z' je atom bromu nebo jodu, pokud Z je triflát, jinak je Z' triflát, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, jedním nebo několika terciárními aminy a popřípadě chloridem lithným.

Mannichova reakce se provede za stejných podmínek, jako jsou popsány u konverze látky II na látku I.

Pro spojení sloučenin IIIa a 4 se použije Sonogashirova reakce popsaná pro spojení sloučenin III a 4. Pokud je Z triflát a Z' je atom bromu nebo jodu, provádí se postup bez chloridu lithného. Na druhou stranu pokud je Z atom bromu nebo jodu a Z' je triflát, provádí se postup v přítomnosti chloridu lithného. Použití chloridu lithného umožňuje přímou spojovací reakci.

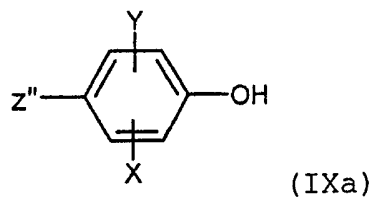
Propargylaminy (4) se v případě že  $n = 1$  připraví běžným způsobem, například podle Tetrahedron Lett. 1989, 30 (13), 1679-1682 z výchozího aminu (1)  $\text{HNR}_2\text{R}_3$  a 3-brompropynu působením uhličitanu draselného v acetonitrilu při teplotě mezi  $50^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$ .

Sloučeniny III, kde  $Z = \text{OTf}$  se získají konvenčním způsobem z odpovídajících alkoholů vzorce IX



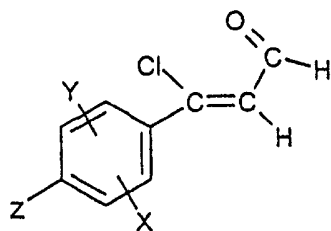
kde X, Y a  $\text{R}_1$  jsou definovány u vzorce I, působením anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny (triflylanhydrid) v pyridinu.

Alkoholy IX se získají ze sloučenin vzorce IXa



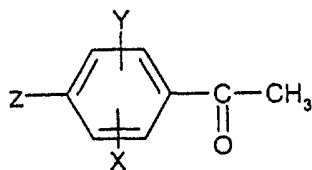
kde Z' je atom bromu nebo jodu, způsoby popsanými výše u konverze látky Ia na látku I nebo konverze látky Va na látku V. Sloučeniny IXa jsou komerčně dostupné nebo se připraví technikami, které jsou odborníkům dobře známé.

Sloučenina IIa se připraví z chlorakroleinu vzorce IVa



(IVa)

kde X a Y jsou definovány u vzorce I a Z je atom bromu nebo jodu nebo skupina OTf, který se získá z acetofenonu vzorce Va

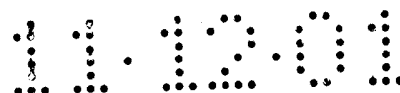


(Va)

kde X, Y a Z jsou definovány výše u vzorce IVa, postupy popsanými pro konverzi látky IV na látku II a látky V na látku IV.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly podrobeny biochemickým a farmakologickým testům. Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli a jejich hydráty a solváty se specificky váží na sigma receptory, zejména periferního nervového systému, které jsou rovněž známé jako sigma-2 receptory.

Afinita k sigma-1 receptorům byla studována *in vitro* na mozkové membráně morčat za použití 3H-(+)-3PPP jako ligandu podle práce De Haven-Hudkins a kol., Life Science 1993, 53, 41-48. Na



sigma-1 receptory se specificky váže (+)-pentazocin. Fragment mozkové membrány morčat se připraví známým způsobem. Membránový prostředek (0,3 mg proteinu/ml) se inkubuje 150 minut při teplotě 37 °C v přítomnosti 0,5 nM [<sup>3</sup>H]-(+)-pentazocinu. Nespecifická vazba se stanoví v přítomnosti 10 μM (+)-pentazocinu. Membrány se pak filtrují a třikrát promyjí. Filtrovaný materiál se analyzuje stanovením specificky vázané frakce [<sup>3</sup>H]-pentazocinu. Za těchto podmínek mají sloučeniny podle předkládaného vynálezu, jejichž příklady následují, hodnoty IC<sub>50</sub> mezi 0,1 nM a 100 nM.

Schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu interagovat se sigma-2 receptory byla testována in vitro na slezinové membráně krys za použití [<sup>3</sup>H]DTG jako ligandu podle práce R. Paul a kol. Journal of Neuroimmunology 1994, 52, 183-192. Membránový prostředek (1 ml) se inkubuje s 2 nM [<sup>3</sup>H]-DTG po dobu 90 minut při teplotě 20 °C. Pak se předběžně vypočítá míra nespecifické vazby v přítomnosti 10 μM DTG nebo haloperidolu. Membrány se filtrují a dvakrát promyjí a filtrovaný materiál se analyzuje stanovením množství specificky vázaného [<sup>3</sup>H]-DTG. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají sigma-2 aktivitu mezi 1 nM a 500 nM.

1 - Sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly také testovány na imunosupresivní aktivitu, jak je uvedeno níže.

D-Galaktosamin, SEB a LPS se získají od firmy Sigma Chemical Co (St Louis, MO). SEB obsahuje méně než 0,00029 % endotoxinu („limulus amoebocytový lysát“ testovací Bioprodukt, Walkersville, MD). Tyto látky se rozpustí ve fosfátovém pufru; sloučeniny podle předkládaného vynálezu se rozpustí v roztoku obsahujícím 5 % ethanolu, 5 % Tweenu 80 a 90 % vody.

K testu se dále použijí 6-8 týdnů staré samice myši Balb/C od firmy Charles River (Francie) a 8 týdnů staré samice C57BL/6 a B6D2F1 myši od firmy IFFA CREDO (Domain des Oncins, BP 0109, 69592 L'Arbresle Cedex, Francie).

Stanovení cytokinu: 5 myším se 30 minut před LPS (10 µg/myš intravenózně) injektuje do pobřišnice sloučenina nebo samotné rozpouštědlo nebo se 1 hodinu předem perorálně. Pak se 1,5 hodiny po injekci LPS odeberou vzorky krve retroorbitální nebo srdeční punkcí. Vzorky se odstředí a odebere se sérum. Sérum se skladuje před analýzou při teplotě -80 °C. Pomocí ELISA sady (Genzyme, Cambridge) se stanoví obsah TNF-α a IL-10. Testy se provedou podle návodu k použití.

Toxický šok: sloučeniny se podají 10 zvířatům do pobřišnice. PO 30 minutách se podá intravenózně SEB (*Stafylococcus* enterotoxin B, Sigma St. Louis, MO) v množství 10 µg/myš a D-galaktosamin (20 mg/myš, do pobřišnice).

Po 48 hodinách dojde k úmrtí.

GVH (transplantát versus hostitel) reakce: samicím B6D2F1 (H2<sup>b</sup> x H2<sup>d</sup>) myši se do pobřišnice injekcí podají testované sloučeniny nebo samotné rozpouštědlo (jako kontrolní vzorek). Po 4 hodinách se podá injekce 7,5 x 10<sup>7</sup> C57BL/6 (H2<sup>b</sup>) myších sleziných mononukleárních buněk za účelem aktivace GVH reakce. Po uplynutí jednoho týdne od očkování se zvířata usmrtí a stanoví se nárůst hmotnosti sleziny způsobený GVH reakcí.

Vypočte se následující index:

$$I = \frac{\text{hmotnost sleziny/hmotnost zvířete}}{\text{hmotnost sleziny/hmotnost zvířete}}$$

Výsledky se vyjádří následovně:

$$PS = \frac{I_{\text{exp}} - 1}{I_{\text{kontrol}} - 1} \times 100$$

kde PS = procento splenomegality.

Měření proliferace buněk T: připraví se buněčná suspenze ze sleziny myši Balb/C. Nejdříve se lyzují červené krvinky krátkým hypotonickým šokem vyvolaným sterilní destilovanou vodou. Zbývající buňky (bílé krvinky) se dvakrát promyjí kultivačním médiem (RPMI 1640 obsahující 2 % teplem inaktivované fetální telecí sérum, 2mM L-glutaminu, 1mM pyruvátu sodného, 100 UI/ml penicilinu, 100 µg/ml streptomycinu a 15 mM PIPES) předem upraveným na pH 6,6. Při této preparační metodě dosahuje buněčná životaschopnost stanovená technikou trypanové modři vždy minimálně 95 %.

V testovaném produktu se kultivují splenocyty při koncentraci  $6 \times 10^6$  buněk/ml na 96-jamkové mikrotitrační desce s jamkami s plochým dnem (Falcon, Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ) v přítomnosti 2 µg/ml SEB. Pro každou koncentraci testovaného produktu se měří 4 jamky. Inkubace probíhá 4 dny při teplotě 37 °C v buněčném kultivačním inkubátoru (atmosféra: 95 % vzduchu + 5 % oxidu uhličitého). Do každé kultivační jamky se pak přidají 2 µCi tritiovaného thymidinu (Amersham, Les Ulis, Francie). Po 4 hodinách se buňky oddělí na filtru ze skleněných vláken (Filtermat A, Walac, Turku, Finland) za použití skatronu (Farmacia LKB, Piscataway, NJ). Pak se pomocí vhodného kapalinového scintilačního počítadla (Betaplate, Pharmacia LKB) stanoví radioaktivita zavedená a navázaná na filtru.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu podle výsledků získaných v těchto biochemických testech vykazují imunopresivní aktivitu.

2 - Sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly také testovány na schopnost inhibovat proliferaci nádorových a rakovinných buněk.

Měření proliferace MDA/MB231 buněk (hormonálně nezávislá rakovina prsu): MDA/MB231 buňky se *in vitro* zpracují postupným průchodem v DMEM médiu (Gibco Laboratories, Grand Island, NY) obsahujícím 10 % teplem inaktivovaného telecího plodového séra, 1mM pyruvátu sodného, 100 UI/ml penicilinu a 100 µg/ml streptomycinu.

Za účelem měření proliferace se buňky kultivují při koncentraci  $2 \times 10^5$ /ml s testovanými produkty v RPMI 1640 médiu obsahujícím 10 µg/ml hovězího insulinu (Sigma) a 10 µg/ml apotransferrinu (Sigma) na 96-jamkové mikrotitrační desce s jamkami s plochým dnem (Falcon, Becton Dickinson, Lincoln Park, NJ). Pro každou koncentraci testovaného produktu se měří 3 jamky. Inkubace probíhá 4 dny při teplotě 37 °C v buněčném kultivačním inkubátoru (atmosféra: 95 % vzduchu + 5 % CO<sub>2</sub>). Do každé kultivační jamky se pak přidají 2 µCi tritiovaného thymidinu (Amersham, Les Ulis, Francie). Po 24 hodinách se buňky oddělí pomocí trypsin-EDTA (Gibco) a separují na filtru ze skleněných vláken (Filtermat A, Walac, Turku, Finland) za použití skatronu (Pharmacia LKB, Piscataway, NJ). Radioaktivita zavedená a navázaná na filtru se měří vhodným kapalinovým scintilačním počítadlem (Betaplate, Farmacia LKB).

3 - Sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly rovněž testovány za důkazu jejich hodnoty v kardiovaskulární oblasti.

Antiarytmické účinky sloučenin podle předkládaného vynálezu byly testovány na reinfuzních arytmiích kryš v narkóze. Pokusy byly prováděny na samcích kryš Sprague Dawley s normálním tlakem a hmotností od 250 do 300 g. Tato zvířata se získají od firmy IFFA CREDO. Zvířata se chovají za standardních laboratorních podmínek a krmí standardní potravou: A04 (UAR). Voda se podává v neomezeném množství. Okluzní a reinfuzní techniky použité v této studii odpovídají s lehkou modifikací publikacím Manning a kol. (Circ. Res. 1984, 55, 545-548) a Kane a kol. (Br. J. Pharmacol. 1984, 82, 349-357).

Zvířata se uvedou do narkózy pentobarbitalem sodným podaným do pobřišnice v množství 60 mg/kg, tracheotomizují se a ventilují okolním vzduchem (Harwardův respirátor). Do krční žíly se zavede katetr (PE10) za účelem intravenózní injekce testovaných produktů. Na všechny 4 končetiny se zvířatům umístí hypodermické jehly za účelem záznamu elektrokardiogramu (EKG) pomocí běžného DII (Gould ES1000 nebo Astromed 7400 polygraf). Po provedení torakotomie se na levou přední sestupnou koronární tepnu umístí nit vedle jejího začátku pro podvázání tepny. Oba konce niti se protáhnou plastikovou trubičkou, která se umístí na povrchu srdce hned nad koronární tepnou. Koronární tepna se uzavře uplatněním tahu na konce niti po dobu 5 minut a pak se uvolněním tahu provede reinfuze. Teplota zvířat se udržuje na 37 °C pomocí homeothermální pokrývky.

Při intravenózní studii se produkty rozpustí ve směsi 75 % PEG-400/destilovaná voda a injektují se 5 minut před podvázáním tepny. Produkty se injektují v množství 0,1 ml/100 g tělesné

hmotnosti krysy. Kontrolní skupina obdrží pouze rozpouštědlo. Při perorální studii se produkty suspendují v 0,6% methylcelulose a podávají se zvířatům při vědomí 120 minut před podvázáním koronární tepny. Produkty se podávají v objemu 1 ml/100 g tělesné hmotnosti krysy. Kontrolní skupina dostane pouze tento nosič.

Následující arytmie se analyzují pomocí EKG během reinfuzní periody (studie trvá 10 minut) podle práce Lambeth, Cardiovasc. Res., 1988, 22, 447-455:

- komorová extrasystola (VES),
- komorová tachykardie (VT), s tím, že VT jde po alespoň čtyřech VES,
- komorová fibrilace (VF),
- mortalita následkem fatální komorové fibrilace nebo zástavy srdce.

Tyto arytmie se vyjádří jako procento zvířat vykazující uvedenou příhodu (frekvence). Zvířata se rozdělí do skupin po 4 až 10. Každé zvíře dostane jen jednu dávku produktu. Intravenózní i perorální podání produktů chrání zvířata proti reinfuzním arytmiím za snížení nebo eliminace mortality a frekvence VF. Navíc některé produkty, pokud se podávají intravenózně, redukuje a/nebo eliminují frekvenci VT a VES.

Roli CYP 2D6 lze dokázat *in vitro* studií metabolismu na lidských hepatických mikrosomálních frakcích. Nejběžněji používaný koncept je inhibice enzymu jeho specifickým inhibitorem: chinidin použitý při 20-násobku své hodnoty  $K_i$ , kde  $K_i$  je absolutní hodnota inhibiční konstanty, s ohledem na enzym, aktivní látky.

Roli CYP 2D6 ve specifické metabolické reakci umožňují demonstrovat různé modely.

- Například je možné použít lidské hepatické mikrosomální frakce, které obsahují všechny lidské hepatické isoformy, inkubované v přítomnosti redoxního kofaktoru (NADF) a za nepřítomnosti nebo přítomnosti chinidinu při 20-násobku své hodnoty  $K_i$  s ohledem na CYP 2D6. Snížení metabolizace pozorované v přítomnosti chinidinu lze spojit s inhibicí CYP 2D6 isoformy, což dokazuje jeho možnou roli ve studovaných metabolických cestách.

- Dále lze použít mikrosomální frakce připravené z transfekovaných buněk, které exprimují pouze jednu isoformu lidského cytochromu P-450 (GENTEST Corp.).

- Rovněž lze použít lidské hepatocyty v primární kultuře, které jsou schopné provádět fázi I a II metabolické reakce. V tomto případě se inkubace provádí kineticky 24 hodin v přítomnosti a za absence chinidinu, což je silný a specifický inhibitor CYP 2D6.

Viz. například *J. Pharm. Exp. Ther.* 1996, 277, 321-332.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu byly zejména studovány následovně:

- uvedené sloučeniny se inkubují s lidskými hepatickými mikrosomálními frakcemi a NADF (redoxní kofaktor) v přítomnosti a za absence chinidinu. Pozorovaný stupeň inhibice metabolizace v přítomnosti chinidinu odráží roli CYP 2D6 v metabolizaci uvedených sloučenin. Tento přístup lze použít, pokud má

metabolizace na hepatických mikrosomálních frakcích dostatečnou šíří (tj. větší nebo rovna 10 % množství výchozího substrátu).

- Pokud je metabolizace uvedených sloučenin na hepatických mikrosomech příliš malá, aby byla schopna přesně kvantifikovat inhibici, nebo pokud je nutné další ověření, provádí se kineticky 24 hodin hlubší studie na lidských hepatocytech v přímé kultuře.

Stupeň zapojení CYP 2D6 ve všeobecné hepatické metabolizaci je pak dán snížením v skutečné likvidaci uvedené sloučeniny případně pozorované v přítomnosti chinidinu.

- Získané výsledky ukazují, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají nízký stupeň metabolizace a/nebo malé zapojení CYP 2D6 v oxidačním procesu.

U těchto sloučenin nebyla pozorována žádná známka toxicity při farmakologicky aktivním dávkování a jejich toxicita je tak v souladu s jejich použitím jako medicínálních produktů.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou velmi výhodné a lze je vhodně použít jako medicínální produkty zejména pro léčení stavů, kdy je žádoucí redukovat imunologickou aktivitu a také stavů spojených se zánětlivými poruchami. Například lze zmínit, ale bez omezení: stavy s autoimunní složkou jako je například revmatoidní artritida, lupus erythematosus, stavy způsobené demyelinizací například roztroušená sklerosa, Crohnova choroba, atopická dermatitida, diabetes nebo odmítnutí transplantátu, reakce orgán versus příjemce, stavy po transplantaci orgánů nebo alternativně autoimunní zánět žil, uveoretinitida, Behcetova choroba, aterosklerosa, astma, fibrotické choroby, plicní idiopatická fibrosa, cystická fibrosa, glo-

merulonefritida, některé spondylartropatie, revmatoidní spondylitida, osteoartritida, dna, resorpce kostí a chrupavky, osteoporosa, Pagetova choroba, septický šok, septicemie, endotoxický šok, syndrom dýchacího stresu dospělých, silikosa, asbestosa, plicní sarkoidosa, vředová kolitida, amyotrofická laterální sklerosa, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, roztroušený lupus erythematosus, hemodynamický šok, ischemické patologie (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, koronární vasospasmus, angina pectoris, srdeční nedostatečnost, srdeční záchvaty), postischemické reinfuzní záchvaty, malárie, mykobakteriální infekce, meningitida, leprozita, virové infekce (HIV, cytomegalovirus, herpesvirus), s AIDS spojené oportunistické infekce, tuberkulóza, psoriasis, atopická dermatitida a kontaktní dermatitida, kachexie a poškození zářením.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze také použít při léčení všech patologických procesů, které způsobují proliferaci nádorových buněk. Tato buněčná proliferace může být buď hormonálně senzitivní nebo hormonálně nesenzitivní. Konkrétněji klinické aplikace, pro které lze použít tyto sloučeniny, zahrnují stavy následkem proliferace nádorových buněk, zejména jako je glioblastom, neuroblastom, lymfom, myelom, melanom, leukemie, rakovina střev, kolorektální rakovina a nádory epitelu, jater, plic, prsu, vaječníků, slinivky, měchýře nebo prostaty. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze proto výhodně použít jako medicínální produkty určené pro boj s proliferací nádorových buněk a zejména jako protinádorová činidla nebo protirakovinná činidla.

Také je lze použít v kardiovaskulární oblasti, konkrétněji pro léčení poruch srdečního rytmu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také velmi výhodné kvůli své neuroprotektivní aktivitě a své aktivitě proti apoptose.

Integrální součástí vynálezu je také použití sloučenin podle předkládaného vynálezu pro léčení výše uvedených stavů a přípravu medicínálních produktů určených pro léčení uvedených stavů.

Předmětem předkládaného vynálezu je tak také farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu podle předkládaného vynálezu nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, její solvát nebo hydrát a vhodné přísady.

Uvedené přísady se zvolí podle farmaceutické formy a požadovaného způsobu podávání.

Ve farmaceutických prostředcích podle předkládaného vynálezu pro perorální, podjazykové, podkožní, svalové, nitrožilní, topické, intratracheální, intranasální, transdermální, rektální nebo nitrooční podávání lze aktivní složku vzorce I uvedeného výše nebo případné soli, solváty nebo hydráty podávat v jednotkové podávací formě, smísené s konvenčními farmaceutickými přísadami, zvířatům a lidem za účelem profylaxe nebo léčení výše uvedených chorob nebo stavů. Vhodné jednotkové podávací formy zahrnují perorální formy jako jsou tablety, gelové tobolky, prášky, granule a perorální roztoky nebo suspenze, podjazykové, bukální, intratracheální a intranasální podávací formy, podkožní, svalové nebo intravenózní podávací formy a rektální podávací formy. Pro topické aplikace lze sloučeniny podle předkládaného vynálezu použít ve formě krémů, mastí, mlék nebo očních kapek.

Za účelem dosažení požadovaného profylaktického nebo terapeutického účinku se dávka aktivní složky může pohybovat mezi 0,2 mg a 15 mg na kg tělesné hmotnosti a den.

Každá jednotková dávka může obsahovat od 10 mg do 300 mg, vhodně od 25 mg do 75 mg aktivní složky v kombinaci s farmaceutickým nosičem. Tuto jednotkovou dávku lze podávat 1 až 5-krát za den a tak podat denní dávku od 10 mg do 1500 mg, výhodně od 25 mg do 375 mg.

Pokud se připravuje pevný prostředek ve formě tablet, smíchá se hlavní aktivní složka s farmaceutickým nosičem jako je želatina, škrob, laktosa, stearan hořečnatý, mastek, arabská guma apod. Tablety lze potahovat sacharosou, deriváty celulosy nebo jinými vhodnými materiály nebo je lze alternativně upravit tak, že mají prodlouženou nebo zpožděnou aktivitu a že plynule uvolňují předem definované množství aktivní složky.

Prostředek ve formě gelových kapsulí se získá smícháním aktivní složky s ředidlem a nalitím získané směsi do kapsulí z měkkého nebo tvrdého gelu.

Prostředek ve formě sirupu nebo nápoje nebo pro podávání ve formě kapek může obsahovat aktivní složku spolu se sladidlem, vhodně nekalorickým sladidlem, methylparabenem a propylparabenem jako antiseptickými látkami a s příchutí a vhodným barvivem.

Prášky dispergovatelné ve vodě nebo granule mohou obsahovat aktivní složku smísenou s dispersanty, zvlhčovačy nebo suspenzujícími činidly jako je polyvinylpyrrolidon, a sladidly nebo příchutěmi.

Pro rektální podávání se používají čípky, které se připraví s pojivý tajícími při rektální teplotě, například s kakaovým máslem nebo polyethylenglykoly.

Pro parenterální podávání se používají vodné suspenze, isotonické salinové roztoky nebo injektovatelné sterilní roztoky, které obsahují farmakologicky kompatibilní dispersant a/nebo zvlhčovač, například propylenglykol nebo butylenglykol.

Aktivní složka může být formována i do formy mikrokapsulí popřípadě s jedním nebo několika nosiči nebo přísadami nebo alternativně s matricí jako je polymer nebo cyklodextrin (náplasti, formy pro dlouhodobé uvolňování).

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat spolu s produkty vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelnými solemi, solváty a hydráty i další aktivní složky, které lze použít při léčení nemocí nebo stavů uvedených výše.

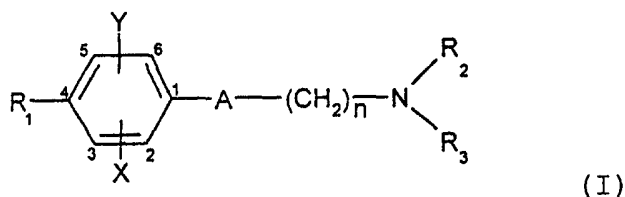
Proto jsou předmětem předkládaného vynálezu i farmaceutické prostředky obsahující několik aktivních složek v kombinaci, jejíž jednou složkou je sloučenina podle předkládaného vynálezu.

#### Příklady provedení vynálezu

Níže uvedené přípravy a příklady vynález ilustrují, ale žádným způsobem jej nevymezují. Teploty tání se měří mikro-köflerovou technikou.

Spektra nukleární magnetické rezonance se měří, pokud není uvedeno jinak, v dimethylsulfoxidu při 200 MHz, chemické posuny jsou uvedeny v ppm. Seznam zkratk: s = singlet; m = multiplet; d = dublet; t = triplet; q = kvadruplet.

Fenylová skupina ve sloučenině I se obvykle čísluje následovně:



### Příprava 1

*1-Brom-4-(1,1-dimethoxyethyl)benzen, sloučenina Vp*

(Vp) : X = Y = H; Z = Br; P = CH<sub>3</sub>

Směs 19,905 g 1-(4-bromfenyl)ethanonu, 101,4 ml methanolu, 0,22 g hydrátu para-toluensulfonové kyseliny a 19,9 ml trimethylorthoformiát se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Roztok se neutralizuje 1% roztokem hydroxidu draselného v methanolu a zahustí za sníženého tlaku. Získaný olej se převede do petroletheru, sraženina se odstraní filtrací a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Sloučenina IVp se čistí destilací; výtěžek = 96 %; teplota varu 82 °C při tlaku 3 Pa (0,03 mbar).

### Příprava 2

*4,4-Dimethylcyklohexanon, sloučenina 3,1*

a) 4,4-Dimethylcyklohex-2-enon

K 81 ml but-3-en-2-onu a 88 ml 2-methylpropionaldehydu ve 450 ml benzenu se při teplotě místnosti přidá 1 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se zahřívá k varu 13 hodin za odstraňování vody azeotropickým nástavcem. Po ochlazení teplotu místnosti se reakční směs promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a pak vodou. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého

tlaku. Po destilaci se získá 31,1 g očekávané sloučeniny; teplota tvaru = 78 °C při tlaku 2,2 kPa (22 mbar).

b) Směs 31,1 g 4,4-dimethylcyklohex-2-enonu a 100 ml pentanu se hydrogenuje v autoklávu při tlaku 500 kPa (5 bar) v přítomnosti 1,6 g 5% palladia na uhlí. Reakční směs se filtruje a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

### Příprava 3

4-Brom-3,5-dichlorfenol, sloučenina IXa.1

a) N-(3,5-Dichlorfenyl)acetamid

Ke směsi 100 g 3,5-dichlorfenylaminu a 3000 ml chloroformu se po kapkách přidá 200 ml pyridinu a pak 90 ml acetanhydridu. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rekrystalizuje z 1000 ml ethylacetátu; produkt má teplotu tání 182 °C.

b) N-(4-Brom-3,5-dichlorfenyl)acetamid

Směs 21,3 ml bromu a 82 ml octové kyseliny se přidá během 6 hodin k 84,86 g N-(3,5-dichlorfenyl)acetamidu a 34 g octanu sodného ve 420 ml octové kyseliny. Po 12 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zahřívá 5 hodin na teplotu 50 °C. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystalizuje z isopropanolu; teplota tání = 224 °C.

c) 4-Brom-3,5-dichlorfenylamin

Směs 202 g N-(4-brom-3,5-dichlorfenyl)acetamidu a 220 g hydroxidu sodného (jako 50% vodný roztok) se míchá v 670 ml ethylenglykolu 5 hodin při teplotě 120 °C a pak 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá 3000 ml vody, směs se filtruje,

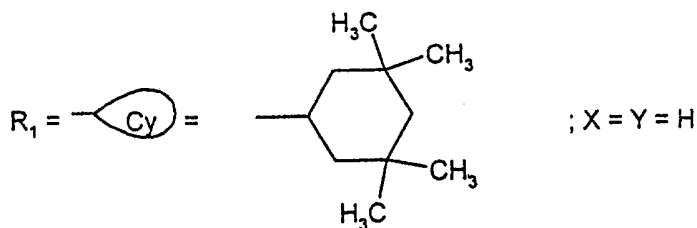
organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se krystalizuje z cyklohexanu; teplota tání = 132 °C.

d) Ke směsi 125 ml vody a 90 ml koncentrované kyseliny sírové se za míchání při teplotě 5 °C přidá 100 g 4-brom-3,5-dichlorfenylaminu. Pak se přidá 230 g drceného ledu a pak 29 g dusitanu sodného v 70 ml vody. Reakční směs se míchá 15 minut a pak se rychle přidá ke směsi 280 ml koncentrované kyseliny sírové a 200 ml vody, která má teplotu 160 °C. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 160 °C, pak se nalije do směsi vody a drceného ledu a extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 4/6 (objemově) cyklohexan-dichlormethan.

$^1\text{H NMR}$ : 10,5 (s, 1H); 7,0 (s, 2H).

#### Příprava 4

1-[ 4-(1-Hydroxy-3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl) fenyl] ethanon,  
sloučenina V'.1



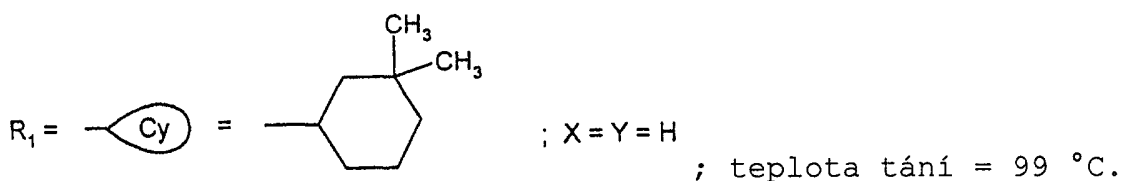
V'.1

K roztoku 10 g 1-brom-4-(1,1-dimethoxyethyl)benzenu (sloučenina Vp) v 100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá po kapkách 27,5 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu. Reakční směs se míchá při této teplotě 2 hodiny a pak se během 20 minut

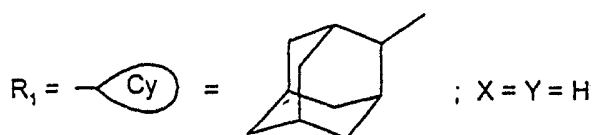
přidá roztok 6,92 ml 3,3,5,5-tetramethylcyklohexanonu ve 20 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Po vytemperování na teplotu místnosti se přidá 140 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Po oddělení fází se vodná fáze extrahuje diethyletherem, organické fáze se spojí a vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 95/5 (objemově) cyklohexan-ethylacetát; výtěžek = 88 %; teplota tání =  $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

1-[4-(Hydroxy-3,3-dimethylcyklohexyl)fenyl]ethanon, sloučenina V'.2:

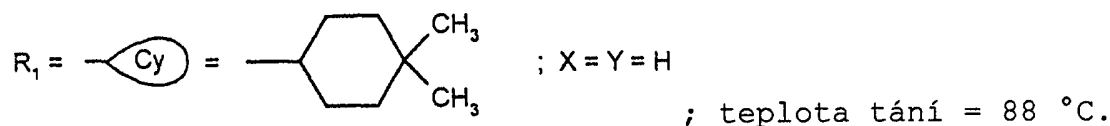


1-[4-(Hydroxyadamantan-2-yl)fenyl]ethanon, sloučenina V'.3:



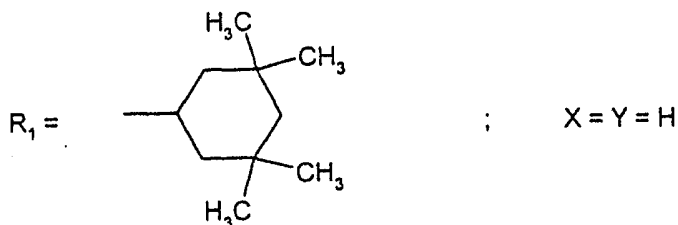
$^1\text{H NMR} : 7,9\text{ (d, 2H)}; 7,6\text{ (d, 2H)}; 4,8\text{ (s, 1H)}; 2,6-1,4\text{ (m, 18H)}$

1-[4-(Hydroxy-4,4-dimethylcyklohexyl)fenyl]ethanon, sloučenina V'.4:



**Příprava 5**

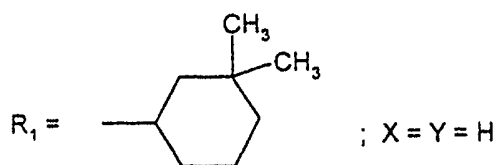
1-[ 4-(3,3,5,5-Tetramethylcyklohexyl) fenyl] ethanon,  
sloučenina V.1



Během 45 minut se k roztoku 40,45 g 1-[ 4-(hydroxy3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl) fenyl] ethanonu (sloučenina V'.1) a 56,21 g iodidu sodného ve 230 ml bezvodého acetonitrilu přidá 38,1 ml chlortrimethylsilanu. Během přidávání se teplota udržuje mezi 35 °C a 40 °C. Směs se pak míchá 2 hodiny a pak se přidá 40 ml acetonitrilu a 39,4 ml octové kyseliny. Pak se po částech za míchání přidá při teplotě místnosti 29,4 g jemně rozetřeného zinku. Směs se za intenzivního míchání zahřívá k varu 4 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs filtruje přes křemelinu a pak promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se zahustí za sníženého tlaku a získaný olej se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 95/5 (objemově) cyklohexan/ethylacetát; výtěžek = 68 %; teplota tání = 54 °C.

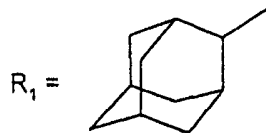
Stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

1-[ 4-(3,3-Dimethylcyklohexyl) fenyl] ethanon, sloučenina V.2



$^1\text{H}$  NMR: 7,8 (d, 2H); 7,2 (d, 2H); 2,7 (m, 1H); 2,5 (s, 3H); 1,8-1,1 (m, 8H); 1,0 (s, 3H); 0,9 (s, 3H).

1-(4-Adamantan-2-ylfenyl)ethanon, sloučenina V.3



;  $X=Y=H$

; teplota tání = 75 °C.

### Příprava 6

1-[4-(4,4-Dimethylcyklohex-1-enyl)fenyl]ethanon,  
sloučenina VI.1

a) 1-[4-(1,1-Dimethoxyethyl)fenyl]-4,4-dimethylcyklohexanol

at -78 °C Ke směsi 117 g 1-brom-4(1,1-dimethoxyethyl)benzenu a 1100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -78 °C přidá 328 ml 1,6M roztoku butyllithia v cyklohexanu a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě -78 °C. Pak se při stejné teplotě přidá roztok 66 g 4,4-dimethylcyklohexanu ve 210 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě -78 °C. Reakční směs se hydrolyzuje přidáním drceného ledu, pak se oddělí organická fáze, která se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Získaná sloučenina se rekrystalizuje z 500 ml n-hexan; teplota tání 88 °C.

b) K 600 ml acetonitrilu se v inertní atmosféře přidá roztok 99,32 g 1-[4-(1,1-dimethoxyethyl)fenyl]-4,4dimethylcyklohexanolu v 300 ml dichlormethanu a 151 g jodidu sodného a reakční směs se zahřívá na teplotu 30 °C. Pak se přidá 102 ml chloridu chlortrimethylsilanu a pak po částech při 65 °C směs 300 ml acetonitrilu a 47 ml octové kyseliny. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti, pak se filtruje a extrahuje

dichlormethanem. Získaný zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 99/1 (objemově) cyklohexan-ethylacetát.

### Příprava 7

1-[4-(4,4-Dimethylcyklohexyl)fenyl]ethanon, sloučenina V.4

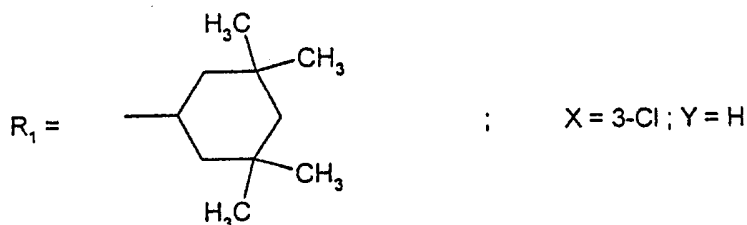
a) 1-(1,1-Dimethoxyethyl)-4-(4,4-dimethylcyklohex-1-enyl)benzen

Při teplotě místnosti se 12 hodin v přítomnosti 0,5 g para-toluensulfonové kyseliny (PTSA) a 13 ml trimethyl-orthoformiátu míchá směs 36,13 g 1-[4-(4,4-dimethylcyklohex-1-enyl)fenyl]ethanonu (sloučenina VI.1) a 250 ml methanolu. Rozpouštědla se částečně odpaří za sníženého tlaku a přidá se 50% roztok hydroxidu draselného v methanolu. Rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku a získaný zbytek se převede do diisopropyletheru a rozpouštědlo se pak opět odpaří za sníženého tlaku.

b) Sloučenina získaná v kroku a) se ve 250 ml methanolu hydrogenuje v přítomnosti 3 g 5% palladia na uhlí. Reakční směs se filtruje, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a získaný zbytek se převede do dichlormethanu. Reakční směs se míchá 12 hodin v přítomnosti silikagelu, pak se filtruje, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 99/1 (objemově) cyklohexan/ethylacetát směs; teplota tání = 60 °C.

**Příprava 8**

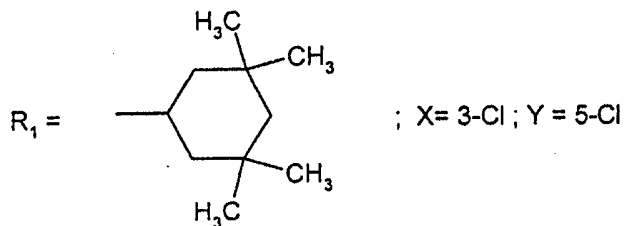
1-[ 3-Chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl) fenyl] ethanon,  
sloučenina V.5



Ke 350 ml dichlormethanu se při 0 °C v inertní atmosféře přidá 40,25 g chloridu hlinitého a pak 5 g 1-[ 4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenylethanonu (sloučenina V.1) rozpuštěné v dichlormethanu. Směs se míchá 2 hodiny při 0 °C a pak se do reakční směsi zavádí 17,1 ml plynného chloru ( $d = 1,565$ , odměřeno jako kapalina při -78 °C). Po vytemperování na teplotě místnosti se přidá směs vody a ledu a výsledná směs se extrahuje dichlormethanem, fáze se oddělí a organická se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 7/3 (objemově) cyklohexan/dichlormethan; výtěžek = 74 %; teplota tání = 64 °C.

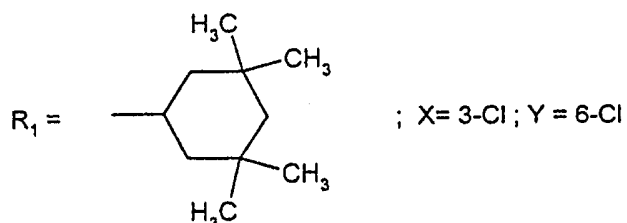
Chromatografií se získají i následující dichlorované sloučeniny:

1-[ 3,5-Dichlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl) fenyl] ethanon,  
sloučenina V.6



$^1\text{H}$  NMR: 7,9 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 3,9 (m, 1H); 2,5 (s, 3H); 2,1 (m, 2H); 1,2 (m, 4H); 1,0 (s, 6H); 0,9 (s, 6H).

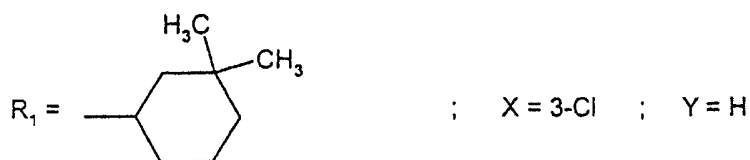
1-[3,6-Dichlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenyl]ethanon,  
sloučenina V.7



$^1\text{H}$  NMR: 7,6 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 3,3 (m, 1H); 2,6 (s, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,2 (m, 4H); 1,1 (s, 6H); 0,9 (s, 6H).

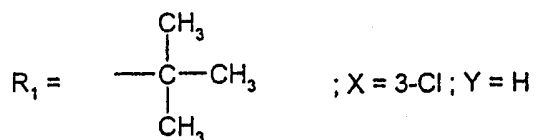
Postupem popsaným pro sloučeninu V.5 se získají následující sloučeniny:

1-(3-Chlor-4-(3,3-dimethylcyklohexyl)fenyl]ethanon,  
sloučenina V.8



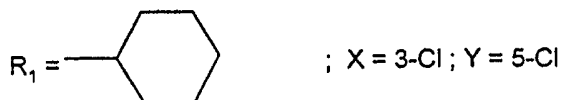
$^1\text{H}$  NMR: 7,9 (1H, s); 7,8 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 3,1 (m, 1H); 2,5 (s, 3H); 1,8-1,1 (m, 8H); 0,9 (s, 3H); 0,8 (s, 3H) .

1-(3-Chlor-4-terc-butylfenyl)ethanon, sloučenina V.9

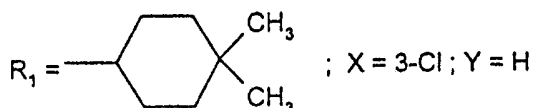


$^1\text{H}$  NMR: 7,8 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 2,5 (s, 3H); 1,4 (s, 9H) .

1-(3,5-Chlor-4-cyklohexylfenyl)ethanon, sloučenina V.10



1-[3-Chlor-(4,4-dimethylcyklohexyl)fenyl]ethanon,  
sloučenina V.11



$^1\text{H}$  NMR: 7,9 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 2,8 (m, 1H); 2,5 (s, 3H); 1,8-1,1 (m, 8H); 0,95 (s, 3H); 0,9 (s, 3H)

### Příprava 9

1-[3-Chlor-4-hydroxy)fenyl]ethanon, sloučenina VII.1

X = 3-Cl; Y = H

K 63,5 ml 2-chlor-1-methoxybenzenu v 500 ml 1,2-dichlorethanu se v inertní atmosféře přidá 167 g chloridu hlinitého a pak po kapkách 167 g acetylchloridu rozpuštěného ve 200 ml 1,2-dichlorethanu. Reakční směs se 48 hodin zahřívá na teplotu 45 °C a pak se nalije do směsi vody a ledu a extrahuje dichlormethanem. Rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 90/10 (objemově) cyklohexan/ethylacetát. Sloučenina VII.1 se rekryštalizuje z cyklohexanu; teplota tání = 107 °C.

### Příprava 10

Cyklohexylethylprop-2-ynylamin, sloučenina (4.1)

Ke směsi 30,3 ml cyklohexylethylaminu a 29,7 g uhličitanu draselného ve 300 ml acetonitrilu se po kapkách přidá 20 ml 80% 3-brompropynu. Reakční směs se zahřívá 12 hodin na 50 °C a pak 6 hodin na 80 °C. Výsledná směs se filtruje rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Sloučenina V.1 se čistí destilací.

$^1\text{H}$  NMR: 3,3 (s, 2H); 3,0 (s, 1H); 2,5 (kv, 2H); 2,4 (m, 1H); 1,8-1,1 (m, 10H); 1,0 (t, 3H).

Stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

Cyklohexylmethylprop-2-ynylamin, sloučenina 4.2

Cyklohexylisopropylprop-2-ynylamin, sloučenina 4.3

### **Příprava 11**

Cyklohexylethylbut-3-ynylamin, sloučenin (4,4)

a) But-3-yn(4-methylfenyl)sulfonát

K 36 ml pyridinu se při teplotě 80 °C přidá 74,8 g tosylchloridu. Reakční směs se ochladí na teplotu 15 °C a pak se přidá 25 g but-3-yn-1-olu. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti, pak se při 15 °C přidá 70 ml vody, výsledná směs se extrahuje diethyletherem a organická fáze se pak promyje zředěnou vodnou kyselinou sírovou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku.

$^1\text{H}$  NMR: 7,8 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 4,0 (t, 2H); 3,8 (s, 1H); 2,5 (t, 2H); 2,4 (s, 3H)

b) Směs 57,9 g sloučeniny získané v kroku a), 21,7 g hydrogenuhličitanu sodného a 35,7 ml cyklohexylethylaminu ve 100 ml dimethylformamid se zahřívá 12 hodin k varu. Reakční směs se

nalije do vody a extrahuje se diethyletherem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Po destilaci se získá očekávaný amin; teplota tvaru = 92-94 °C při tlaku 1,3 kPa (13 mbar).

### Příprava 12

4-Acetyl-2-chlorfenyltrifluormethansulfonát, sloučenina Va.1

X = 3-Cl; Y = H; Z = OTf

Ke směsi 26,7 g 1-[(3-chlor-4-hydroxy)fenyl]ethanonu (sloučenina VII.1) a 700 ml pyridinu se po kapkách při teplotě 0 °C přidá 26,2 ml triflylanhydridu. Reakční směs se míchá 36 hodin při teplotě 0 °C, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se převede do 0,1N roztoku chlorovodíkové kyseliny v dichlormethanu. Fáze se oddělí, organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 95/5 (objemově) cyklohexan-ethylacetát.

$^1\text{H}$  NMR: 8,2 (s, 1H); 8,0 (d, 1H); 7,8 (d, 1H).

Stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

4-Acetyl-2,6-dichlorfenyltrifluormethansulfonát,  
sloučenina Va.2

X = 3-Cl; Y = 6-Cl; Z = OTf

$^1\text{H}$  NMR: 8,2 (s, 2H); 2,6 (s, 3H).

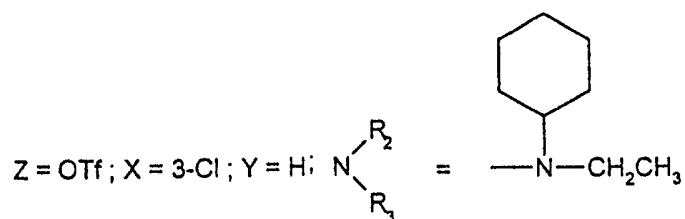
4-Brom-2-chlorfenyltrifluormethansulfonát, sloučenina IIIa.1,  
z výchozího 4-brom-2-chlorfenolu.

X = 3-Cl; Y = H

$^1\text{H}$  NMR: 8,1 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,6 (d, 1H).

### Příprava 13

2-Chlor-4-(3-(cyklohexylethylamino)prop-1-ynyl] fenyltrifluormethansulfonát, sloučenina Ia.1

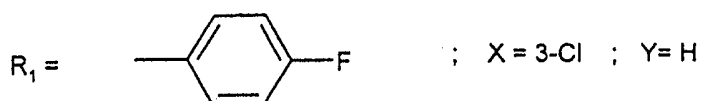


Ke směsi 4 g 4-brom-3-chlorfenyltrifluormethansulfonátu (sloučenina IIIa.1), 0,06 g jodidu mědi, 10 ml pyridinu a 20 ml triethylaminu se v inertní atmosféře přidá 2,14 g cyklohexylethylprop-2-ynylaminu (sloučenina VII.1) a pak 0,413 g katalyzátoru dichlorbis(trifenylfosfin)palladia VI. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu a pak se ponechá 12 hodin při teplotě místnosti. Výsledná směs se filtruje a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan/ethanol od 100/0 do 99/1 (objemově). Získaná sloučenina se převede do dichlormethanu a filtruje a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku; výtěžek = 76 %.

$^1\text{H}$  NMR: 7,8 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 3,6 (s, 2H); 2,6 (kv, 2H); 2,4 (m, 1H); 1,9-1,1 (m, 10H); 0,9 (t, 3H).

### Příprava 14

1-[3-Chlor-4-(4-fluorfenyl)fenyl]ethanon, sloučenina V.12

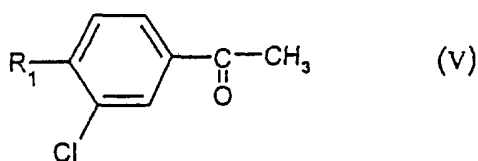


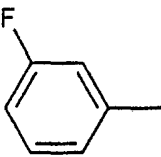
V inertní atmosféře se 8 hodin při teplotě 60 °C míchá směs 19,7 g 4-acetyl-2-chlorfenyltrifluormethansulfonátu (sloučenina X.1), 10 g 4-fluorbenzenboronové kyseliny, 2 g tetrakis(trifenylofosfin)palladia, 17,9 g uhličitanu sodného v 84,5 ml vody, 591 ml toluenu, 200 ml ethanolu a 5,51 g chloridu lithného. Reakční směs se pak míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Výsledná směs se filtruje a rozpouštědla se z filtrátu odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 97/3 (objemově) cyklohexan/ethylacetát; výtěžek = 94 %.

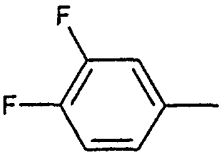
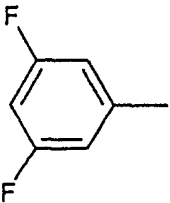
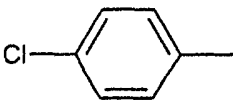
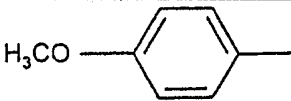
$^1\text{H}$  NMR: 8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,3 (m, 2H); 2,6 (s, 3H).

Stejným způsobem se připraví sloučeniny V.13 až V.17 uvedené v tabulce 1 níže:

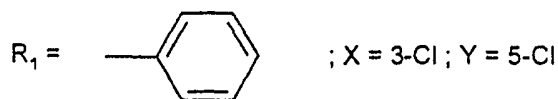
Tabulka 1



Sloučenina	$R_1$	$^1\text{H}$ NMR
V.13		8,1 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,2 (m, 3H); 2,6 (s, 3H)

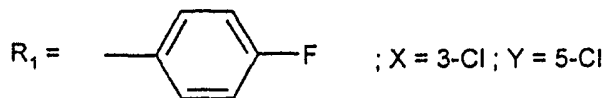
Sloučenina	R <sub>1</sub>	<sup>1</sup> H NMR
V.14		8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,6 (3H); 7,3 (m, 1H); 2,6 3H)
V.15		8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,4-7,1; (m, 3H) 2,6 (s, 3H)
V.16		8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,5 (m, 5H); 2,6 (s, 3H)
V.17		8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,4 (m, 2H); 7,0 (m, 2H); 3,8 (s, 3H); 2,6 (s, 3H)

1-(2,6-Dichlorbifenyl-4-yl)ethanon, sloučenina V.18



<sup>1</sup>H NMR: 8,0 (s, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (m, 2H); 2,6 (s, 3H).

1-(2,6-Dichlor-4'-fluorbifenyl-4-yl)ethanon, sloučenina V.19



<sup>1</sup>H NMR: 8,0 (s, 2H); 7,3 (m, 4H); 2,6 (s, 3H).

### Příprava 15

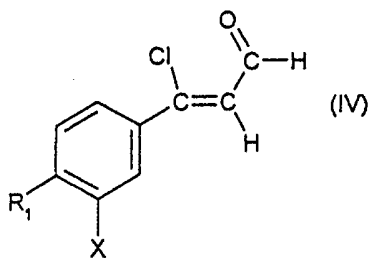
3-Chlor-3-[3-chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenyl]-  
propenal, sloučenina IV.1

K roztoku 3,72 ml dimethylformamidu a 20 ml bezvodého dichlormethanu se po kapkách při teplotě  $-5$  až  $2$  °C přidá 3,51 ml oxalylchloridu a reakční směs se pak míchá 30 minut při teplotě místnosti. Potom se rychle přidá roztok 3,92 g 1-[3-chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenyl]ethanonu (sloučenina V.6) v 10 ml dichlormethanu a reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do směsi vody a ledu a pak se přidá 20 ml vodného 2,84M roztoku ethoxidu sodného. Výsledná směs se promyje 50 ml nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml vody, fáze se oddělí a organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Získaný olej se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 97/3 (objemově) cyklohexan/ethylacetát.

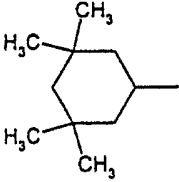
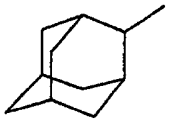
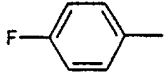
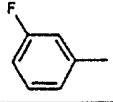
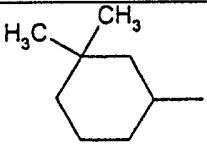
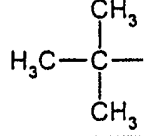

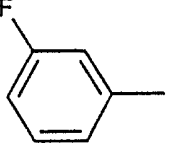
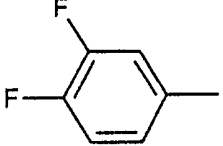
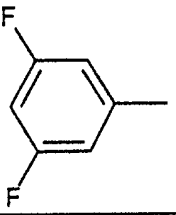
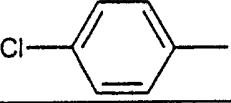
$^1\text{H}$  NMR: 10,2 (d, 1H); 7,7 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,3 (d, 1H); 6,6 (d, 1H); 3,4 (m, 1H); 1,5 (m, 2H); 1,3 (m, 4H); 1,1 (s, 6H); 0,9 (s, 6H).

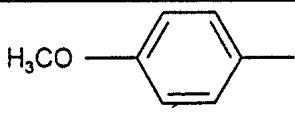
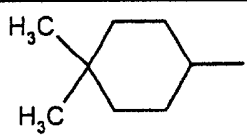
Stejným způsobem se připraví sloučeniny IV.2 až IV.17 uvedené v tabulkách 2 a 3 níže:

Tabulka 2

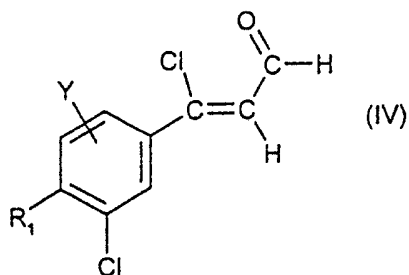


kde Y = H

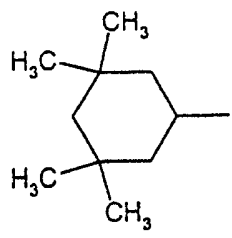
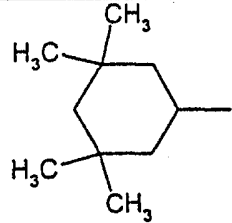
Slouč.	R <sub>1</sub>	X	teplota tání °C nebo <sup>1</sup> H NMR
IV.2		H	10,1 (d, 1H); 7,8 (m, 2H); 7,4 (m, 2H); 6,9 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 1,4-0,8 (18H)
IV.3		H	146
IV.4		H	
IV.5		H	
IV.6		Cl	10,0 (d, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 3,1 (m, 1H); 1,8-1,1 (m, 8H); 1,0 (s, 3H); 0,9 (s, 3H)
IV.7		Cl	
IV.8		Cl	139
IV.9		Cl	
IV.10		Cl	
IV.11		Cl	
IV.12		Cl	

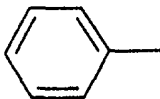
Slouč.	R <sub>1</sub>	X	teplota tání °C nebo <sup>1</sup> H NMR
IV.13		Cl	10,1 (d, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,6-7,3 (m, 3H); 7,1 (m, 2H); 7,0 (d, 1H); 3,8 (s, 3H)
IV.14		Cl	10 (d, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,0 (d, 1H); 4,8 (m, 1H); 1,7-1,1 (m, 8H); 0,95 (s, 3H); 0,9 (s, 3H)

Tabulka 3



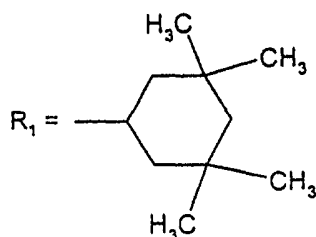
kde X = Cl

Slouč.	R <sub>1</sub>	Y	teplota tání °C nebo <sup>1</sup> H NMR
IV.15		5-Cl	10,1 (d, 1H); 8,0 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,1 (d, 1H); 3,9 (m, 1H); 2,1 (m, 2H); 1,3 (m, 4H); 1,1 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
IV.16		6-Cl	10,0 (d, 1H); 7,8-7,4 (m, 2H); 6,6 (d, 1H); 3,2 (m, 1H); 1,6-1,2 (m, 6H); 1,0 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)

Slouč.	R <sub>1</sub>	Y	teplota tání °C nebo <sup>1</sup> H NMR
IV. 17		5-Cl	108

**Příprava 16**

3-Chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenylethyn,  
sloučenina II.1



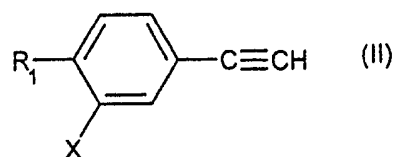
; X = 3-Cl; Y = H

Ve 150 ml vody se intenzivního míchání v inertní atmosféře rozpustí 5,3 g hydroxidu sodného. Pak se přidá 80 ml 1,4-dioxanu a směs se zahřívá k varu. Pak se rychle přidá roztok 15 g 3-chlor-3-[3-chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenyl]propenalu (sloučenina IV.1) ve 130 ml 1,4-dioxanu a reakční směs se 1 hodinu zahřívá k varu. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs nalije do velkého objemu dichlormethanu. Fáze se oddělí a organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce cyklohexanem; výtěžek = 80 %.

<sup>1</sup>H NMR: 7,5 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 4,2 (s, 1H); 3,2 (m, 1H); 1,4 (m, 2H); 1,2 (m, 4H); 1,0 (s, 6H); 0,9 (s, 6H) .

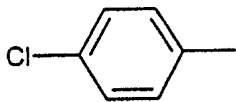
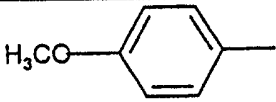

Stejným způsobem se připraví sloučeniny II.2 až II.15 uvedené v tabulkách v tabulkách 4 a 5 níže:

Tabulka 4

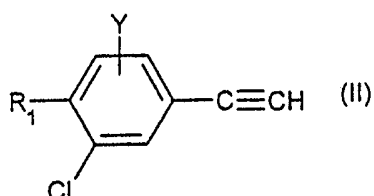


kde Y = H

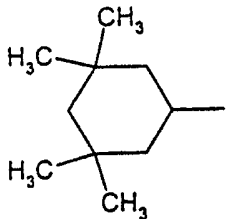
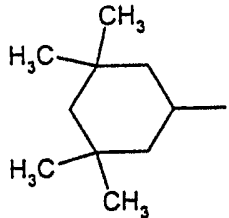
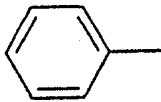
Slouč.	R <sub>1</sub>	X	teplota tání °C nebo <sup>1</sup> H NMR
II.2		H	7,3 (d, 2H); 7,2 (d, 2H); 4,1 (s, 1H); 2,9 (m, 1H); 1,5-1,1 (m, 6H); 1,0 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
II.3		H	
II.4		Cl	7,4 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 4,0 (s, 1H); 3,0 (m, 1H); 1,7-1,0 (m, 8H); 0,9 (s, 3H); 0,8 (s, 3H)
II.5		Cl	7,4 (m, 3H); 4,2 (s, 1H); 1,3 (s, 9H)
II.6		Cl	7,6 (s, 1H); 7,4 (m, 6H); 4,3 (s, 1H)
II.7		Cl	7,7 (s, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,3 (m, 3H); 4,3 (s, 1H);
II.8		Cl	7,7 (s, 1H); 7,5 (m, 4H); 7,3 (m, 1H); 4,3 (s, 1H)
II.9		Cl	

Slouč.	R <sub>1</sub>	X	teplota tání °C nebo <sup>1</sup> H NMR
II.10		Cl	78
II.11		Cl	7,6 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,3 (m, 3H); 7,0 (d, 2H); 4,3 (s, 1H); 3,8 (s, 3H)
II.12		Cl	7,5 (s, 1H); 7,4 (m, 2H); 4,2 (s, 1H); 2,8 (m, 1H); 1,7-1,2 (m, 8H); 0,95 (s, 3H); 0,9 (s, 3H)

Tabulka 5



kde X = Cl

Slouč.	R <sub>1</sub>	Y	teplota tání °C nebo <sup>1</sup> H NMR
II.13		5-Cl	7,6 (s, 1H); 7,5 (s, 1H); 4,4 (s, 1H); 3,9 (m, 1H); 2,0 (t, 2H); 1,2 (m, 4H); 1,1 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
II.14		6-Cl	7,6 (s, 1H); 7,4 (s, 1H); 4,6 (s, 1H); 3,2 (m, 1H); 1,5-1,1 (m, 6H); 1,0 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
II.15		5-Cl	7,7 (s, 2H); 7,4 (m, 3H); 7,2 (d, 2H); 4,5 (s, 1H)

**Příprava 17**

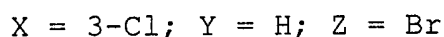
3,5-Difluorbenzenboronová kyselina, sloučenina 2.1

Ke směsi 20 g 1-brom-3,5-difluorbenzenu v 300 ml diethyletheru se při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  přidá 91,5 ml terc-butyllithia. Reakční směs se míchá 1 hodinu při  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pak se přidá 14,2 ml trimethylborátu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pak 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá 200 ml vodné 1N chlorovodíkové kyseliny a výsledná směs se extrahuje diethyletherem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se převede do cyklohexanu a získaná sraženina se oddělí filtrací.

$^1\text{H NMR}$ : 7,4 (m, 3H); 7,2 (m, 2H).

### Příprava 18

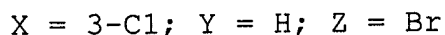
4-Brom-3-chloracetofenon, sloučenina Va.3



Ke směsi 133,34 g chloridu hlinitého v 600 ml dichlormethanu se po kapkách při teplotě  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  přidá roztok 100 g 4-bromacetofenonu ve 250 ml dichlormethanu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pak se při teplotě  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  zavádí 28,3 ml chlazeného ( $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) chloru. Reakční směs se 12 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se hydrolyzuje. Fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem. Organické fáze se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rekrystalizuje z hexanu; výtěžek = 57 %; teplota tání =  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

**Příprava 19**

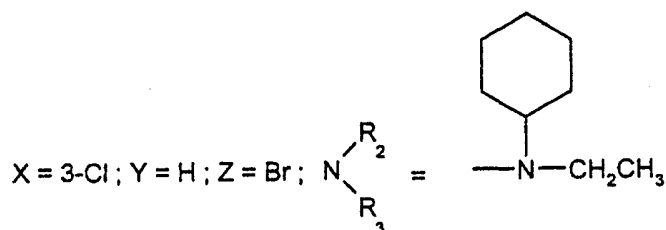
3-Chlor-3-(4-brom-3-chlorfenyl)propenal, sloučenina IVa.1



Ke směsi 16 ml dimethylformamidu a 200 ml dichlormethanu se při teplotě v rozmezí 3 až 6 °C za intenzivního míchání přidá 15,08 ml oxalylchloridu. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá 30 minut. Pak se přidá roztok 13,4 g 4-brom-3-chloracetofenonu (sloučenina Va.3) ve 40 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 12 hodin při teplotě místnosti a pak se hydrolyzuje přidáním roztoku 18,9 g octanu sodného v 50 ml vody. Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti, fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje dichlormethanem, organické fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se rekrystalizuje z cyklohexanu; výtěžek = 87 %; teplota tání = 134 °C.

**Příprava 20**

[3-(4-Brom-3-chlorfenyl)prop-2-ynyl] cyklohexylethylamin,  
sloučenina Ia.2



a) 1-Brom-2-chlor-4-ethynylbenzen

K roztoku 40 g hydroxidu sodného připravenému v inertní atmosféře ve 230 ml vody se přidá 120 ml 1,4-dioxanu a reakční směs se zahřívá na teplotu 80 °C. Pak se přidá roztok 17,5 g

3-chlor-3-(4-brom-3-chlorfenyl)propenalu rozpuštěného ve 400 ml 1,4-dioxanu a reakční směs se míchá 30 minut při 80 °C. Reakční směs se nechá ochladnout na teplotu místnosti a pak se přidá 2300 ml dichlormethanu. Fáze se oddělí a organická fáze se promyje vodou a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Tento roztok se použije v následujícím kroku bez dalšího čištění.

b) [3-(4-Brom-3-chlorfenyl)prop-2-ynyl]cyklohexylethylamin

Ke směsi 10,36 ml ethylcyklohexylaminu a 400 ml 1,2dimethoxyethanu se přidá 36% vodný roztok formaldehydu. Tento roztok se přidá k roztoku sloučeniny získanému výše v přítomnosti 0,54 g dihydrátu chloridu měďnatého. Reakční směs se míchá 4 hodiny za zahřívání k varu a se pak se nechá ochladnout na teplotu místnosti. Výsledná směs se filtruje, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 99/1 (objemově) dichlormethan-ethanol. Získaná sloučenina se převede do diethyletheru a do směsi se zavádí chlorovodík. Získaná sraženina se oddělí filtrací a vysuší za získání produktu ve formě hydrochloridu.  $^1\text{H NMR}$ : 7,7 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 3,5 (s, 2H); 2,6 (kv, 2H); 2,4 (m, 1H); 1,8-1,1 (m, 10H); 0,9 (t, 3H).

### Příprava 21

2-Chlor-4-(4,4-dimethylcyklohexyl)fenol, sloučenina IX.1

a) 2-Chlor-4-(1-hydroxy-4,4-dimethylcyklohexyl)fenol

Ke směsi 15,1 g 4-brom-2-chlorfenolu ve 150 ml tetrahydrofuranu se přidá 100 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu a reakční směs se míchá 1 hodinu při -78 °C. Pak se přidá 10,1 g 4,4-dimethylcyklohexanonu (sloučenina 3.1) a reakční směs se míchá

při teplotě  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  dalších 30 minut a pak 12 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se hydrolyzuje 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát od 98/2 do 90/10 (objemově). Získá se 11,8 g pevné látky.

$^1\text{H}$  NMR: 7,4 (s, 1H); 7,2 (d, 2H); 6,9 (d, 2H); 4,5 (s, 1H); 1,9-1,1 (m, 8H); 0,9 (s, 6H)

b) Ke směsi 11,8 g 2-chlor-4-(1-hydroxy-4,4dimethylcyklohexyl)-fenolu a 200 ml octové kyseliny se přidá 50 litrů vodného 57% roztoku jodovodíkové kyseliny. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá k varu, rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku. Pak se přidá vodný 40% roztok hydroxidu sodného, vodný roztok uhličitanu sodného a pak vodný roztok hydrogensíranu sodného a výsledná směs se extrahuje diethyletherem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 95/5 (objemově) cyklohexan/ethylacetát.

$^1\text{H}$  NMR: 9,8 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 1,9 (m, 1H); 1,6-1,2 (m, 8H); 0,9 (s, 6H).

Stejným způsobem se připraví sloučeniny IX.2 až IX.4:

4-(Adamantan-2-yl)-3,5-dichlorfenol, sloučenina IX.2, získá se ze sloučeniny IXa.1 a adamantan-2-onu

$^1\text{H}$  NMR: 10,1 (s, 1H); 6,8 (s, 2H); 3,4 (s, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,3-1,4 (m, 12H)

9-(Adamantan-2-yl)fenol, sloučenina IX.3

$^1\text{H}$  NMR: 9,1 (s, 1H); 7,1 (d, 2H); 6,7 (d, 2H); 2,8 (s, 1H); 2,4 (s, 2H); 1,9-1,4 (m, 12H)

4-(Adamantan-2-yl)-3-chlorfenol, sloučenina IX.4

$^1\text{H}$  NMR: 9,8 (s, 1H); 7,1 (s, 1H); 7,0 (d, 1H); 6,9 (d, 1H); 2,8 (s, 1H); 2,3 (m, 2H); 1,9 (m, 5H); 1,7 (m, 5H); 1,5 (m, 2H)

### Příprava 22

4-(Tetrahydropyran-4-yl)fenol, sloučenina IX.5

a) K roztoku 12,7 g 4-bromfenolu ve 150 ml tetrahydrofuranu se při teplotě  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  přidá 4-(3,6-dihydropyran-4-yl)fenol. Při stejné teplotě se pak přidá 100 ml 1,6M butyllithia v hexanu a pak 8,1 g 4-tetrahydropyranonu. Reakční směs se nechá 18 hodin míchat při teplotě místnosti a pak se hydrolyzuje 1N chlorovodíkovou kyselinou. Výsledná směs se několikrát extrahuje diethyletherem, organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí cyklohexan-ethylacetát od 90/10 do 80/20 (objemově).

$^1\text{H}$  NMR: 9,4 (s, 1H); 7,2 (d, 1H); 6,7 (d, 1H); 6,0 (t, 1H); 4,1 (d, 2H); 3,7 (t, 2H); 2,4 (t, 2H)

b) 5,5 g 4-(3,6-dihydropyran-4-yl)fenolu se 3 hodiny hydrogenuje v přítomnosti 550 mg 10% palladia na uhlí ve 100 ml methanolu. Směs se filtruje a rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku.

$^1\text{H}$  NMR: 9,1 (s, 1H); 7 (d, 2H); 6,6 (d, 2H); 3,9 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 2,6 (m, 1H); 1,6 (m, 4H)

Stejným způsobem se připraví následující sloučenina:

4-(4,4-Dimethylcyklohexyl)fenol, sloučenina IX.6

$^1\text{H}$  NMR: 9 (s, 1H); 7 (d, 2H); 6,7 (d, 2H); 2,2 (m, 1H); 1,6-1,2 (m, 8H); 0,9 (s, 6H)

### Příprava 23

4-(Adamantan-2-yl)-3,5-difluorfenol, sloučenina IX.7

a) 2-(2,6-difluor-4-methoxyfenyl)adamantan-2-ol

Tato látka se získá z 4-brom-3,5-difluorfenylmethyletheru v přítomnosti jednoho ekvivalentu n-butyllithia postupem popsaným v přípravě 22 a)

b) Směs 19 g produktu získaného v kroku a), 200 ml jodovodíkové kyseliny a 200 ml octové kyseliny se míchá přes noc za zahřívání k varu. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs nalije do směsi drceného ledu a hydrogensíranu sodného. Po neutralizaci 1N roztokem hydroxidu sodného se výsledná směs extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku.

### Příprava 24

2-Chlor-4-(4,4-dimethylcyklohexyl)fenyltrifluormethansulfonát, sloučenina III.1

Ke směsi 9,7 g 2-chlor-4-(4,4-dimethylcyklohexyl)fenolu (sloučenina IX.1) a 60 ml pyridinu se při teplotě 5 °C přidá 8,2 ml triflylanhydridu, reakční směs se ponechá 30 minut při teplotě 0 °C a pak se míchá 12 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se hydrolyzuje a pak extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se

odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se převede do toluenu a rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát od 100/0 do 99/1 (objemově). Získá se 15 g produktu.

$^1\text{H}$  NMR: 7,7 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 2,5 (m, 1H); 1,6-1,2 (m, 8H); 0,92 (s, 3H); 0,86 (s, 3H).

Stejným způsobem se připraví sloučeniny III.2 až III.7:

4-(Adamantan-2-yl)-3,5-dichlorfenyltrifluormethansulfonát,  
sloučenina III.2

$^1\text{H}$  NMR: 7,7 (d, 1H); 7,6 (d, 1H); 3,6 (m, 1H); 3,0-1,0 (m, 14H)

4-(Adamantan-2-yl)fenyltrifluormethansulfonát, sloučenina III.3

$^1\text{H}$  NMR: 7,5 (d, 2H); 7,4 (d, 2H); 3,0 (s, 1H); 2,4 (s, 2H); 1,9 (m, 5H); 1,8-1,5 (m, 7H)

4-(Adamantan-2-yl)-3-chlorfenyltrifluormethansulfonát,  
sloučenina III.4

$^1\text{H}$  NMR: 7,6-7,4 (m, 3H); 3,0 (s, 1H); 2,4 (m, 2H); 1,9 (m, 5H); 1,8-1,4 (m, 7H)

4-(Adamantan-1-yl)fenyltrifluormethansulfonát, sloučenina III.5

$^1\text{H}$  NMR: 7,5 (d, 2H); 7,3 (d, 2H); 2,2 (m, 3H); 1,8 (m, 6H); 1,7 (m, 6H)

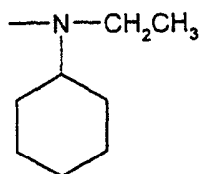
4-(Tetrahydropyran-4-yl)fenyltrifluormethansulfonát,  
sloučenina III.6

$^1\text{H}$  NMR: 7,4 (s, 4H); 3,9 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 2,8 (m, 1H); 1,7 (m, 4H)

4-(4,4-Dimethylcyklohexyl)fenyltrifluormethansulfonát,  
sloučenina III.7

$^1\text{H NMR}$ : 7,4-7,3 (m, 4H); 2,6 (m, 1H); 1,6-1,2 (m, 8H); 0,93 (s, 3H); 0,90 (s, 3H)

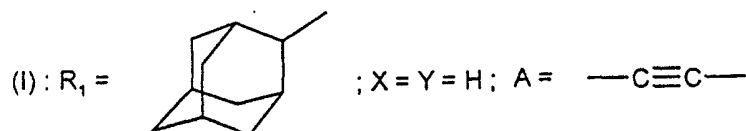
Sloučeniny uvedené v příkladech níže mají, pokud není uvedeno jinak, vzorec I, ve kterém



$n = 1$  a  $-\text{NR}_2\text{R}_3 =$

### Příklad 1

Hydrochlorid [3-(4-adamantan-2-ylfenyl)prop-2-ynyl]cyklohexylethylaminu

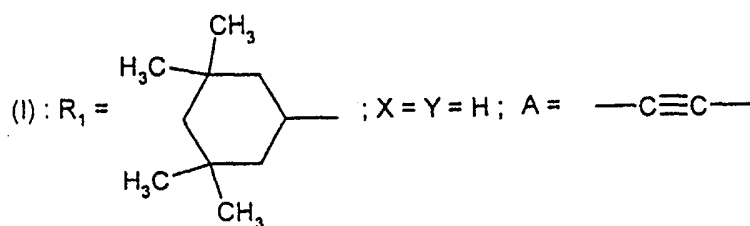


Do roztoku 11,2 ml cyklohexylethylaminu ve 100 ml 1,2-dimethoxyethanu se přidá 8,6 ml 36% formaldehydu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Tento roztok se přidá ke směsi 16 g 2-(4-ethynylfenyl)adamantanu (sloučenina II.3) a 0,58 g dihydrátu chloridu měďnatého ve 400 ml 1,2-dimethoxyethanu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu a rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku. Získaná sloučenina se převede do diethyletheru, do směsi se zavádí chlorovodík a získaná sraženina se oddělí filtrací a vysuší; teplota tání = 124 °C ( $\text{HCl} \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ ).

Stejným způsobem se připraví sloučeniny v příkladech 2 až 12 uvedených níže.

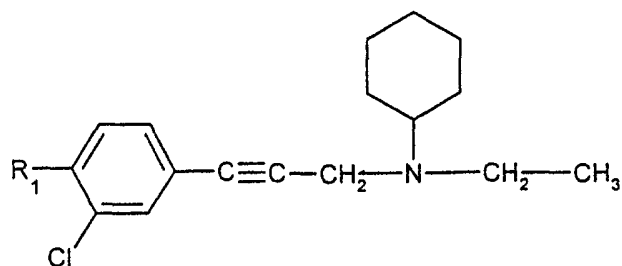
### PŘÍKLAD 2

Hydrochlorid { 3-[ 4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl) fenyl] prop-2-ynyl} cyklohexylethylaminu

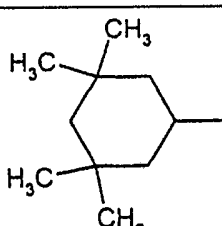
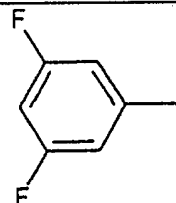
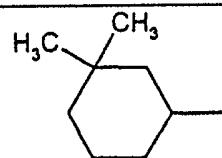
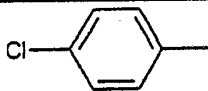


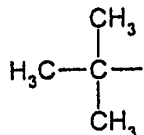
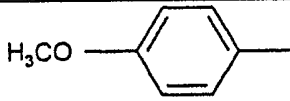

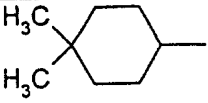
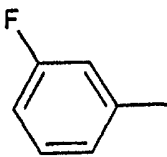
teplota tání = 150 °C (HCl·0,1 H<sub>2</sub>O)

Tabulka 6



(I)

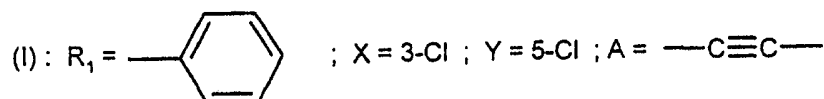
Př.	R <sub>1</sub>	T <sub>tání</sub> °C (sůl, hydrát)	Př.	R <sub>1</sub>	T <sub>tání</sub> °C (sůl, hydrát)
3		99 HCl	8		0,96 (t, 3H); 1,2- 1,8 (m, 11H); 2,6 (kv, 2H); 3,6 (s, 1H); 7,1-7,4 (m, 5H); 7,6 (s, 1H)
4		137 HCl	9		172 HCl

Př.	R <sub>1</sub>	T <sub>tání</sub> °C (sůl, hydrát)	Př.	R <sub>1</sub>	T <sub>tání</sub> °C (sůl, hydrát)
5		156 HCl 0,1H <sub>2</sub> O	10		50 (med); HCl; 0,7H <sub>2</sub> O
6		130 HCl 0,2H <sub>2</sub> O	11		(a) HCl
7		130 HCl 0,2H <sub>2</sub> O			

(a) <sup>1</sup>H NMR: 7,4 (m, 2H); 7,3 (d, 1H); 3,6 (s, 2H); 3,4 (m, 1H); 2,8 (m, 1H); 2,6 (kv, 2H); 1,3-0,9 (m, 27H)

### Příklad 12

Hydrochlorid [3-(2,6-dichlorbifenyl-4-yl)prop-2-ynyl] cyklohexylethylamin

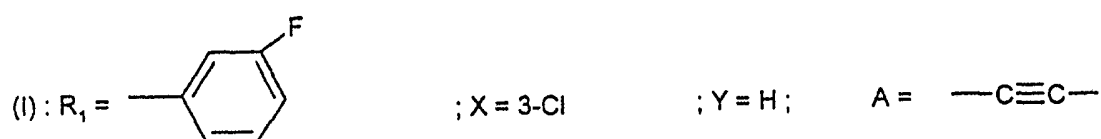


teplota tání = 205 °C (HCl).

### Příklad 13

Sloučenina je stejná jako v příkladu 7, ale připraví se odlišným způsobem.

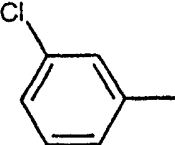
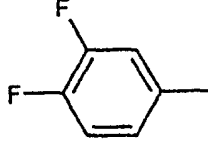
Hydrochlorid 3-(2-chlor-3'-flubrobifenyl-4-yl)prop-2-ynyl - cyklohexylethylaminu



Směs 3,4 g 2-chlor-4-[3-(cyklohexylethylamino)prop-1-ynyl]fenyltrifluormethansulfonátu (sloučenina Ia.1), 1,23 g 3-fluorbenzenboronové kyseliny, 2,2 g uhličitanu sodného v 10,4 ml vody, 0,68 g chloridu lithného, 75 ml toluenu, 25 ml ethanolu a 0,7 g tetrakis(trifenylfosfin)palladia se 4 hodiny míchá a zahřívá k varu v inertní atmosféře. Výsledná směs se filtruje, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 99/1 (objemově) dichlormethan/ethanol. Získaná sloučenina se převede do diethyletheru a zavádí se chlorovodík. Výsledná směs se filtruje a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek má teplotu tání = 130 °C (HCl·0,2 H<sub>2</sub>O).

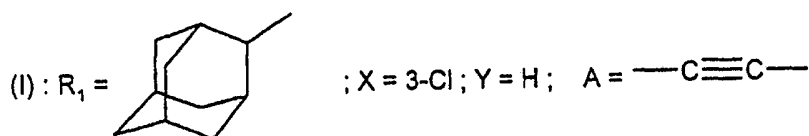
Stejným způsobem se připraví sloučeniny příkladů 14 a 15 uvedené níže:

Tabulka 7

Př.	R <sub>1</sub>	T <sub>tání</sub> °C (sůl, hydrát)	Př.	R <sub>1</sub>	T <sub>tání</sub> °C (sůl, hydrát)
14		155 HCl	15		139 HCl 0,3H <sub>2</sub> O

### Příklad 16

Hydrochlorid [3-(4-adamantan-2-yl-3-chlorfenyl)prop-2-ynyl] -  
cyklohexylethylaminu



a) 2-{2-chlor-4-[3-(cyklohexylethylamino)prop-1-ynyl]fenyl} -  
adamantan-2-ol

Hydrochlorid [3-(4-brom-3-chlorfenyl)propen-2-ynyl]cyklohexylethylaminu se nechá reagovat s 1N roztokem hydroxidu sodného v etheru za získání báze.

Pak se při teplotě  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  přidá k 17,5 g [3-(4-brom-3chlorfenyl)propen-2-ynyl]cyklohexylethylaminu ve 200 ml diethyletheru 30,5 ml 15% roztoku n-butyllithia v hexanu a směs se 1,5 hodiny míchá při  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dále se při  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$  přidá roztok 7,51 g amandatan-2-onu ve 100 ml diethyletheru a reakční směs se pak míchá 2 hodin při  $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

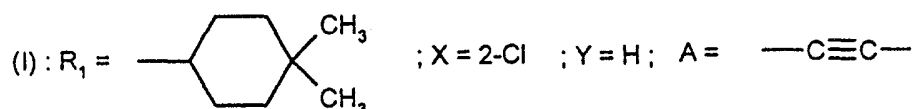
Reakční směs se pak vytemperuje na teplotu místnosti a míchání pokračuje 1 hodinu. Reakční směs se pak hydrolyzuje a extrahuje diethyletherem, organická fáze se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí dichlormethan-ethanol od 100/0 do 99/1 (objemově). Získaná sloučenina se přímo použije v následujícím kroku.

b) K roztoku 11,12 g sloučeniny získané v předchozím kroku v 50 ml acetonitrilu a 25 ml dichlormethanu se přidá 9,78 g jodidu sodného a pak 6,63 ml chlortrimethylsilanu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  a pak se přidá 25 ml acetonitrilu, 5,12 g zinkového prášku a 2,99 ml octové kyseliny. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá na teplotu  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ , pak se nechá ochladnout na teplotu místnosti, filtruje se, promyje diethyletherem a extrahuje dichlormethanem. Rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 97/3 (objemově) toluen-ethanol a pak směsí 92,5/7,5 (objemově) cyklohexan-ethylacetát. Získaná sloučenina se převede do diethyletheru a připraví se její hydrochlorid - zaváděním chlorovodíku. Získaná sraženina

získá se oddělí filtrací a vysuší; teplota tání = 110 °C  
(HCl·0,3 H<sub>2</sub>O).

### Příklad 17

Hydrochlorid 3-[4-(4,4-dimethylcyklohexyl)-2-chlorfenyl]prop-2-ynyl] cyklohexylethylaminu



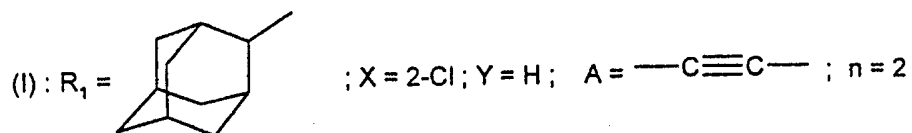
Ke směsi 8,03 g cyklohexylethylprop-2-ynylaminu (sloučenina 4.1), 15 g [4-(4,4-dimethylcyklohexyl)-2-chlorfenyl]trifluor-methansulfonátu (sloučenina III.1), 0,19 g jodidu mědi, 3,4 g chloridu lithného, 200 ml triethylaminu a 100 ml pyridinu se v inertní atmosféře přidá 1,42 g dichlorbis(trifenylfosfin)-palladia. Reakční směs se 12 hodin zahřívá k varu, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí cyklohexan/ethylacetát od 95/5 do 90/10 (objemově). Získaný zbytek se převede do diethyletheru, hydrochlorid se oddělí filtrací a pak se zavádí chlorovodík. Získaný zbytek se rekrystalizuje z ethylacetátu.

<sup>1</sup>H NMR: 11 (s, 11H); 7,6-7,4 (m, 2H); 7,3 (d, 1H); 4,3 (s, 2H); 3,2 (m, 2H); 1,5 (m, 1H); 2,2-1,1 (m, 22H); 0,9 (d, 6H).

Stejným způsobem se připraví sloučeniny z příkladů 18 až 28 uvedené níže:

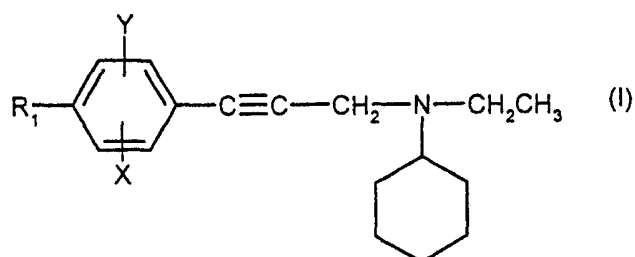
### Příklad 18

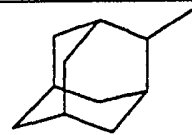
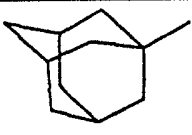
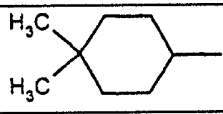
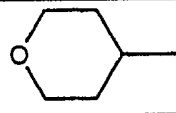
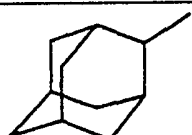
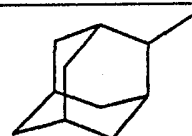
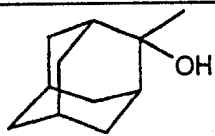
Hydrochlorid [4-(4-adamantan-2-yl-2-chlorfenyl)but-3-ynyl] -  
cyklohexylethylaminu



$^1\text{H NMR}$ : 7,5 (d, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 3,4-3,2 (m, 4H);  
3,1 (m, 2H); 3,0 (s, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,0-2,1 (m, 26H).

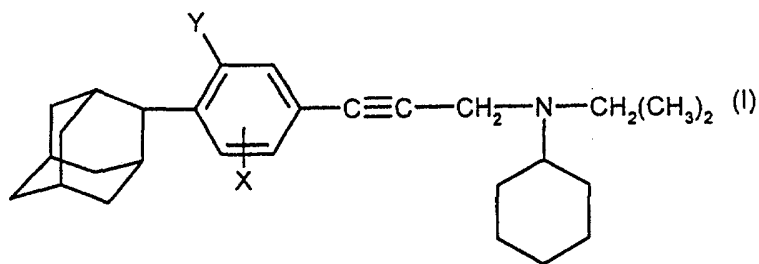
Tabulka 8



Slouč.	$R_1$	X	Y	teplota tání °C nebo $^1\text{H NMR}$ (sůl, hydrát)
19		3-Cl	5-Cl	7,5 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 4,3 (s, 2H); 3,3 (m, 3H); 2,6-1,1 (m, 28H) HCl
20		H	H	186 HCl 0,8 H <sub>2</sub> O
21		H	H	134
22		H	H	152 HCl
23 <sup>(a)</sup>		3-Cl	6-Cl	196 HCl
24		3-F	5-F	132 HCl
25		3-Cl	5-Cl	210 HCl

(a) připraví se podle syntetického schématu příkladu 17 z výchozího 4-brom-3-methoxyfenolu (J. Am. Chem. Soc. 1926, 48, 3129)

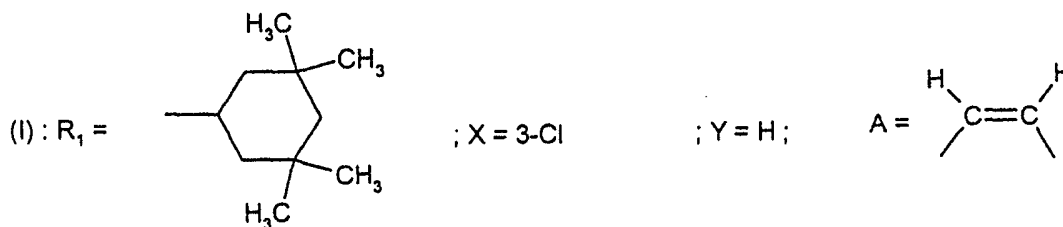
Tabulka 9



Slouč.	X	Y	Sůl	teplota tání °C nebo <sup>1</sup> H NMR (sůl, hydrát)
26	H	H	HCl	10,3 (s, 1H); 7,4 (m, 4H); 4,3 (s, 2H); 3,8 (m, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,1-1,1 (m, 30H)
27	2-Cl	H	HCl	10,4 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 4,4 (s, 2H); 3,8 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 2,9 (s, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,1-1,2 (m, 28H)
28	3-Cl	Cl	HCl	10,3 (s, 1H); 7,6 (s, 2H); 4,3 (s, 2H); 3,5-1,0 (m, 32H)

**Příklad 29**

Hydrochlorid { (Z)-3-[ 3-Chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-fenyl] propen-2-yl} cyklohexylethylaminu

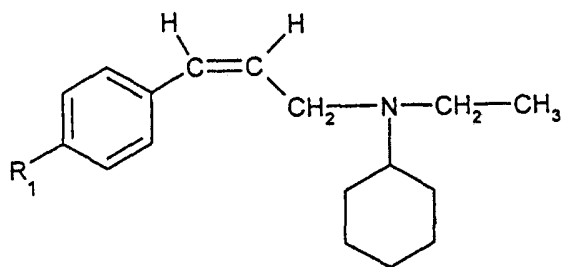


Směs 3 g sloučeninu z příkladu 3 a 50 ml petroletheru se hydrogenuje v inertní atmosféře za atmosférického tlaku v přítomnosti 3 ml cyklohexenu a 0,3 g palladia na uhlíčitanu vápenatém

otráveného 3,5% olova (Lindlarův katalyzátor). Reakční směs se filtruje přes křemelinu, rozpouštědla se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 95/5 (objemově) dichlormethan/ethanol. Získaný olejovitý zbytek se převede do diethyletheru a zavádí se chlorovodík. Sraženina se oddělí filtrací a vysuší za sníženého tlaku. Produkt příkladu 29 se izoluje ve výtěžku 83 %; teplota tání 158 °C (HCl·0,1 H<sub>2</sub>O).

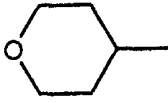
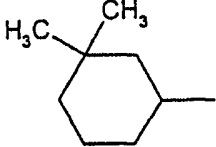
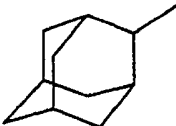
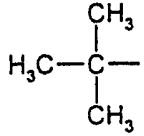
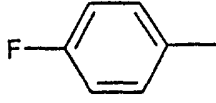
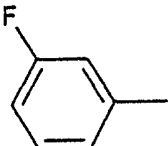
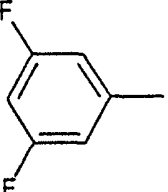
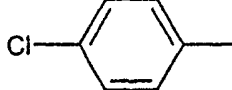
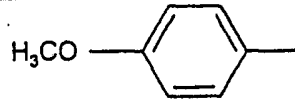
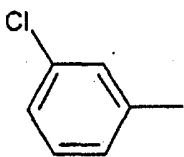
Stejným způsobem se připraví sloučeniny příkladů 30 až 54 uvedené níže:

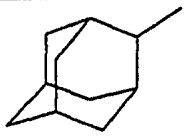
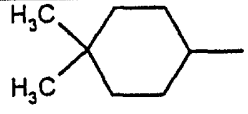
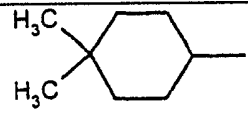
Tabulka 10



(I)

Slouč.	R <sub>1</sub>	teplota tání °C (sůl, hydrát)
30		170 HCl
31		182 HCl
32		138 HCl 0, 3H <sub>2</sub> O
33		152

Slouč.	R <sub>1</sub>	teplota tání °C (sůl, hydrát)
34		162 HCl
35		155 HCl
36		114 HCl 0,5H <sub>2</sub> O
37		144 HCl 0,3H <sub>2</sub> O
38		105 HCl 1,1H <sub>2</sub> O
39		108 HCl 0,6H <sub>2</sub> O
40		138 HCl
41		160 HCl
42		70 HCl 0,7 H <sub>2</sub> O
43		102 HCl 0,4 H <sub>2</sub> O

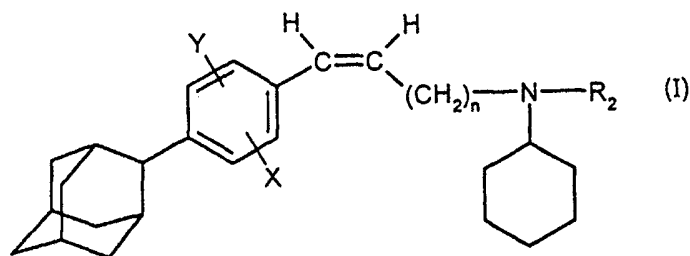
Slouč.	R <sub>1</sub>	teplota tání °C (sůl, hydrát)
44 <sup>(a)</sup>		188 HCl
45 <sup>(b)</sup>		161 HCl
46		195 HCl

(a) vychází se z odpovídající báze a následovně se připraví fumarátová sůl:

V 50 ml isopropanolu se rozpustí 1 g báze. Při 50 °C se ve 100 ml isopropanolu rozpustí 0,26 g fumarové kyseliny. Roztok obsahující výchozí látku se nalije do teplého roztoku fumarové kyseliny. Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku. Získané krystaly se promyjí ethyletherem a pak se rekrystalizují z acetonitrilu; teplota tání = 158 °C (fumarát). Stejným způsobem se připraví maleát: teplota tání = 166 °C (maleát)

(b) z odpovídající báze se připraví fumarát; teplota tání = 104 °C (fumarát)

Tabulka 12



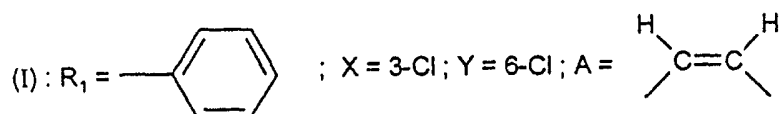
Slouč.	X	Y	N	R <sub>2</sub>	teplota tání °C (sůl, hydrát)
47	H	H	1	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(a); HCl
48	3-Cl	H	1	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HCl; 0,75 H <sub>2</sub> O
49	3-Cl	5-Cl	1	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	226; HCl
50	2-Cl	H	1	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	162; HCl; H <sub>2</sub> O
51 <sup>(b)</sup>	3-Cl	5-Cl	1	-CH <sub>3</sub>	204; HCl
52	3-Cl	5-Cl	2	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	90; HCl; 0,2H <sub>2</sub> O

(a) hmotostní spektrum ES<sup>+</sup>: 392,4 (MH<sup>+</sup>); 251,3 a 135,3

(b) připraví se podle stejného syntetického schématu jako v příkladu 44, ale vychází se ze sloučeniny 4.2.

### Příklad 53

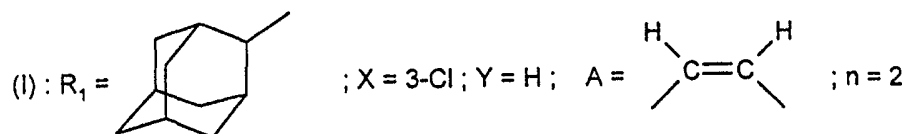
Hydrochlorid [(Z)-3-(2,6-dichlorbifenyl-4-yl)propen-2yl] cyklohexylethylaminu



teplota tání = 120 °C (HCl).

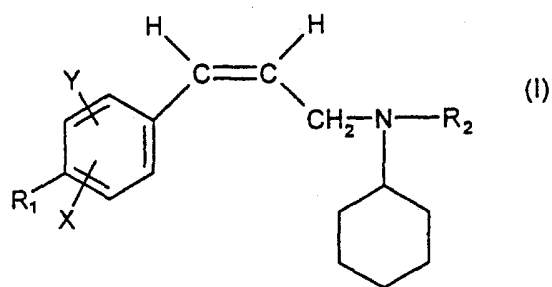
### Příklad 54

Hydrochlorid [(Z)-4-(4-adamantan-2-yl-3-chlorfenyl)but-3ynyl] - cyklohexylethylaminu



teplota tání = 178 °C (HCl).

Podle stejného syntetického schématu jako příklad 44 se připraví i sloučeniny uvedené v tabulce 13 níže:



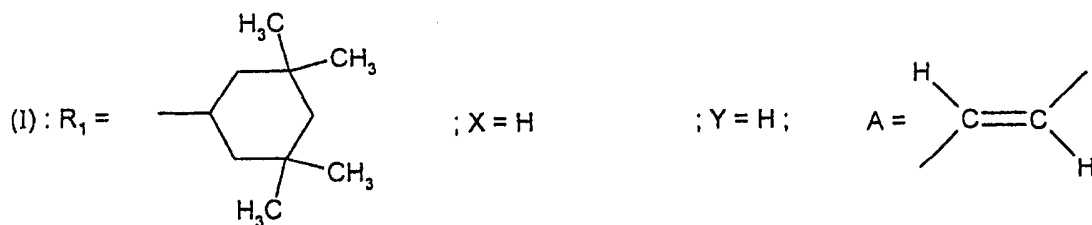
Tabulka 13

Příklad	X	Y	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	teplota tání °C (sůl, hydrát)
55	3-F	5-F		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	182, HCl
56 <sup>(a)</sup>	3-OCH <sub>3</sub>	H		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	lepidlo HOC(O)CF <sub>3</sub>
57	3-Cl	5-Cl		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	210 HCl 0,2H <sub>2</sub> O
58	3-Cl	6-Cl		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	165 HCl
59	3-Cl	H		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	140 HCl
60 <sup>(b)</sup>	2-Cl	6-Cl		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	174 HCl
61	H	H		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	142 HCl
62	2-Cl	H		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	208 HCl



**Příklad 65**

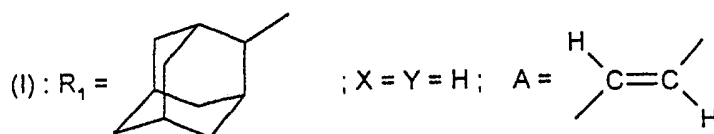
Hydrochlorid { (E)-3-[ 9-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl) fenyl] -  
propen-2-yl} cyklohexylethylaminu



teplota tání = 200 °C (HCl).

**Příklad 66**

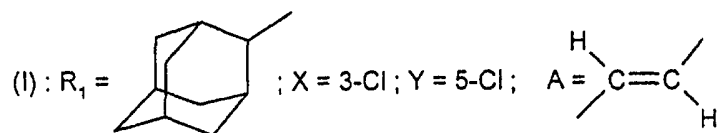
Hydrochlorid { (E)-3-[ 4-(2-adamantyl) fenyl] propen-2-yl} cyklo-  
hexylethylaminu



teplota tání = 200 °C (HCl)

**Příklad 67**

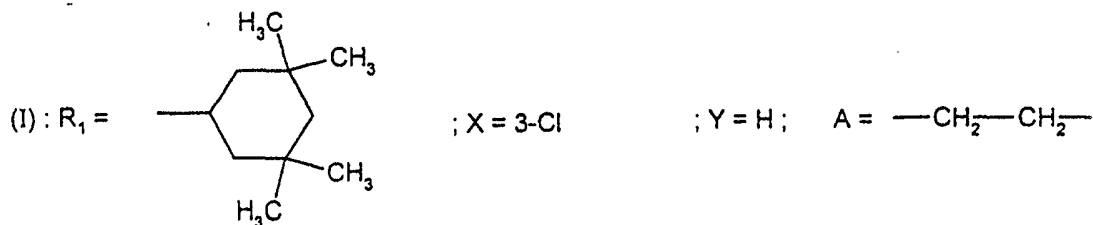
Hydrochlorid { (E)-3-[ 4-(2-adamantyl)-3,5-dichlorfenyl] propen-2-  
yl} cyklohexylethylaminu



teplota tání = 224 °C (HCl)

**Příklad 68**

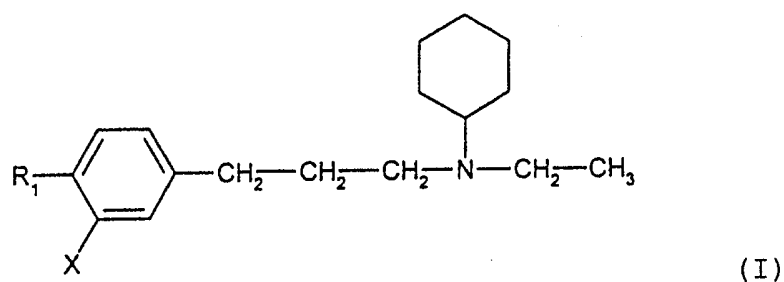
Hydrochlorid { 3-[ 3-chlor-4-(3,3,5,5tetramethylcyklohexyl)-fenyl] propyl} cyklohexylethylaminu

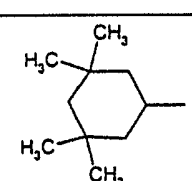


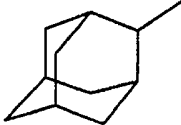
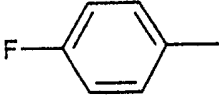
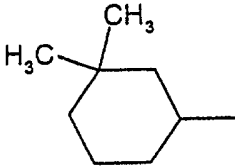
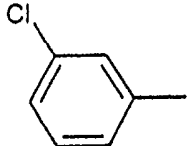
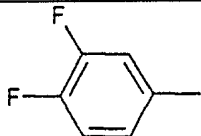
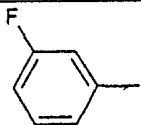
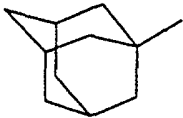
Směs 4 g sloučeniny z příkladu 3 a 50 ml ethanolu se hydrogenuje v přítomnosti 0,4 g 10% palladia na uhlí. Reakční směs se filtruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 97/3 (objemově) toluen/ethanol směs. Získaný olejovitý zbytek se převede do diethyletheru a zavádí se chlorovodík. Získaná sraženina získá se oddělí filtrací a vysuší; teplota tání produktu = 154 °C (HCl).

Stejným způsobem se připraví i sloučeniny z příkladů 69 až 78 níže:

Tabulka 14

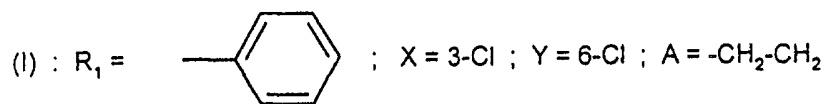


Příklad	$R_1$	X	teplota tání °C (sůl, hydrát)
69		H	170 HCl 0,2H <sub>2</sub> O

Příklad	R <sub>1</sub>	X	teplota tání °C (sůl, hydrát)
70		H	182 HCl 0,6H <sub>2</sub> O
71		Cl	129, HCl
72		Cl	184 HCl
73		Cl	102 HCl 1,2H <sub>2</sub> O
74		Cl	104, HCl
75		Cl	88 HCl 0,7H <sub>2</sub> O
76		Cl	228, HCl

**Příklad 77**

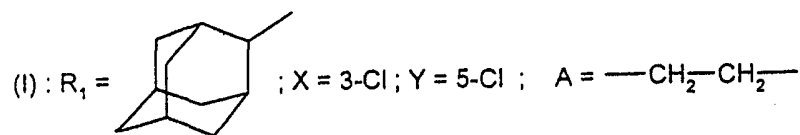
Hydrochlorid [3-(2,6-dichlorfenyl-4-yl)propyl]cyklohexylethyl-  
aminu



teplota tání = 128 °C (HCl)

## Příklad 78

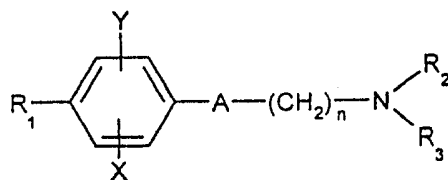
Hydrochlorid { 3-[ 4-(2-adamantyl)-3,5dichlorfenyl] propyl} cyklohexylethylaminu



teplota tání  $F = 220 \text{ } ^\circ\text{C}$  (HCl)

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina vzorce I



(I)

ve kterém

A je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-C\equiv C-$ , skupina  $-CH=CH-$ ; skupina  $-CH_2-CH_2-$ ;

n je číslo 1 nebo 2;

X je atom vodíku, chloru nebo fluoru nebo methylová skupina nebo methoxyskupina;

Y je atom vodíku nebo chloru nebo fluoru;

R<sub>1</sub> je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem fluoru nebo chloru nebo methoxyskupinou; cykloheptylová skupina, terc-butylová skupina, dicyklopropylmethylová skupina, bicyklo[3,2,1]oktanylová skupina, 4-tetrahydropyranylová skupina, 4-tetrahydrothiopyranylová skupina nebo 1- nebo 2-adamantylová skupina nebo adamantan-2-olová skupina; nebo je R<sub>1</sub> fenylová skupina, rozumí se, že v tomto případě X a Y nejsou atomy vodíku;

$R_2$  je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná trifluormethylovou skupinou;

$R_3$  je cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku;

a adiční soli této sloučeniny s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solváty a hydráty.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které

A je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-C\equiv C-$ , skupina  $-CH=CH-$ ; skupina  $-CH_2-CH_2-$ ;

n je číslo 1 nebo 2;

X je atom vodíku, chloru nebo fluoru nebo methylová skupina nebo methoxyskupina;

Y je atom vodíku nebo chloru nebo fluoru;

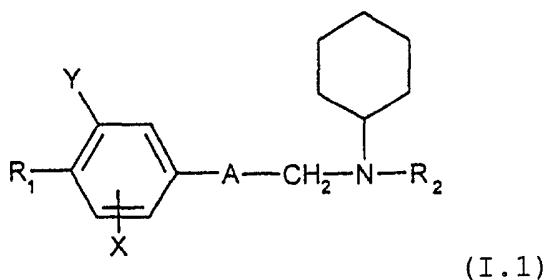
$R_1$  je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem fluoru nebo chloru nebo methoxyskupinou; cykloheptylová skupina, terc-butylová skupina, dicyklopropylmethylová skupina, bicyklo[3,2,1]oktanylová skupina, 4-tetrahydropyranylová skupina, 4-tetrahydrothiopyranylová skupina nebo 1- nebo 2-adamantylová skupina; nebo je  $R_1$  fenylová skupina, rozumí se, že v tomto případě X a Y nejsou atomy vodíku;

$R_2$  je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná trifluormethylovou skupinou;

$R_3$  je cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku;

a adiční soli této sloučeniny s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solváty a hydráty.

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2 vzorce I.1



kde

A je skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina  $-C\equiv C-$ ; skupina  $-CH=CH-$ ; skupina  $-CH_2-CH_2-$ ;

X je atom vodíku nebo chloru;

Y je atom vodíku nebo atom chloru;

$R_1$  je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; fenylová skupina substituovaná atomem chloru, methoxyskupina nebo jeden nebo dva atomy fluoru; terc-butylová skupina nebo 1- nebo 2-adamantylová skupina; nebo  $R_1$  je fenylová skupina, rozumí se, že v tomto případě jsou jak X tak Y atomy chloru;

$R_2$  je alkylová skupina obsahující 2 až 3 atomy uhlíku;

a adiční soli této sloučeniny s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solváty a hydráty.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde A je skupina  $-CH=CH-$  má konfiguraci (Z).

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde X je atom chloru a Y je atom vodíku nebo atom chloru.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde  $R_1$  je 3,3,5,5-tetramethylcyklohexylová skupina nebo 3,3-dimethylcyklohexylová skupina nebo 4,4-dimethylcyklohexylová skupina, fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem fluoru nebo substituovaná v poloze 4 atomem chloru; nebo 1- nebo 2-adamantylová skupina.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6 vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

- [(Z)-3-(4-adamantan-2-yl-3-chlorfenyl)propen-2-yl]cyklohexylethylamin;

- [(Z)-3-(4-adamantan-2-ylfenyl)propen-2-yl]cyklohexylethylamin;

- [(Z)-3-[4-(4,4-dimethylcyklohexyl)-2-chlorfenyl]propen-2-yl]cyklohexylethylamin;

- [(Z)-3-(4-adamantan-1-yl-3-chlorfenyl)propen-2-yl]cyklohexylethylamin;

- [(Z)-3-(4-adamantan-2-yl-3,5-dichlorfenyl)propen-2-yl]cyklohexylethylamin;

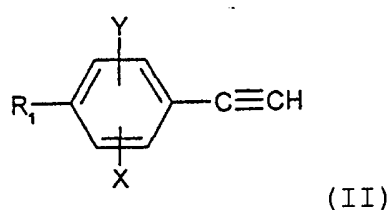
- [(Z)-3-(4-adamantan-2-yl-3,5-dichlorfenyl)propen-2-yl]cyklohexyl(2-methylethyl)amin;

a její soli s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solváty a hydráty.

8. [(Z)-3-(4-Adamantan-2-yl-3,5-dichlorfenyl)propen-2-yl] cyklohexylethylamin a jeho soli s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solváty a hydráty podle nároku 7.

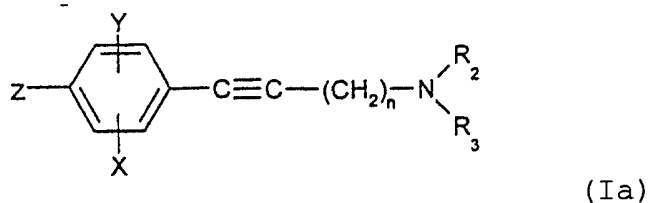
9. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, kde A je skupina  $-C\equiv C-$  skupina, vyznačující se tím, že:

a) buď, pokud  $n = 1$ , se provede Mannichova reakce mezi fenylacetylenovým derivátem vzorce II




kde  $R_1$ , X a Y jsou definovány u vzorce I, formaldehydem a aminem (1)  $HNR_2R_3$ , kde  $R_2$  a  $R_3$  jsou definovány stejně, jako u vzorce I;

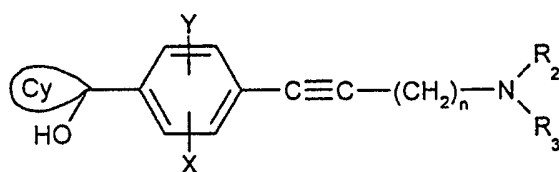
b) nebo se provede Suzukiho reakce mezi sloučeninou vzorce Ia



kde X, Y, n,  $R_2$  a  $R_3$  jsou definovány u vzorce I a Z je atom bromu, jodu nebo je to trifluormethansulfonátová skupina (OTf), derivátem boru (2) vzorce  $R_1-B(OR)_2$ , kde R je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo arylová skupina, v přítomnosti báze a kovového katalyzátoru;

c) nebo, pokud  $R_1$  je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná me-

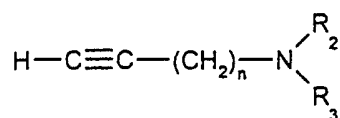
thylovou skupinou; cykloheptylová skupina, 4-tetrahydropyranylová skupina, 4-tetrahydrothiopyranylová skupina nebo adamantylová skupina, provede se kondenzace mezi sloučeninou vzorce Ia, kde Z je atom jodu nebo bromu, a ketonem (3) odpovídajícím skupině R<sub>1</sub> reprezentovaným vzorcem  v přítomnosti báze za získání meziproduktu vzorce I'



(I')

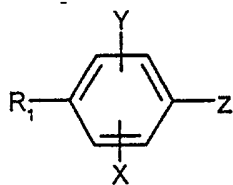
kde X, Y, n, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou definovány u vzorce I; a uvedená sloučenina vzorce I' se pak redukuje za selektivních podmínek;

d) nebo se provede kondenzace mezi aminem vzorce 4



(4)

kde n, R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> jsou definovány u vzorce I, a sloučeninou vzorce III



(III)

kde R<sub>1</sub>, X a Y jsou definovány u vzorce I a Z je atom bromu nebo jodu nebo trifluormethylsulfonátová skupina (triflát nebo OTf).

10. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, kde A je skupina -CH=CH-, vyznačující se tím, že se provede hydrogenace nascentním vodíkem nebo v přítomnosti cyklohexenu,

sloučeniny vzorce I, kde A je acetylenová skupina  $-C\equiv C-$ , za účelem přípravy ethylenické sloučeniny I ve formě směsi Z a E isomerů, nebo se tato hydrogenace provede v přítomnosti kovového katalyzátoru na nosiči za účelem přípravy ethylenické sloučeniny I v konfiguraci Z, nebo se alternativně sloučenina vzorce I, kde A je acetylenická skupina  $-C\equiv C-$ , nechá reagovat s hydridem kovu za účelem přípravy ethylenické sloučeniny vzorce I v konfiguraci E.

11. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, kde A je skupina  $-CH_2-CH_2-$ , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se provede hydrogenace sloučeniny vzorce I, kde A je skupina  $-CH=CH-$  nebo skupina  $-C\equiv C-$ .

12. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako aktivní složku obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 8.

13. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 pro přípravu medicínálního přípravku určeného pro léčení stavů, kdy je žádoucí snížit imunologickou aktivitu, zejména léčení autoimunních onemocnění.

14. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 pro přípravu medicínálního přípravku určeného pro potlačení proliferace nádorových buněk.

15. Použití sloučeniny podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 pro přípravu medicínálního přípravku určeného pro léčení poruch srdečního rytmu.