

C07C 211/26 (2006.01)
C07C 211/27 (2006.01)
C07C 211/28 (2006.01)
C07C 211/35 (2006.01)
C07C 211/40 (2006.01)
C07C 211/41 (2006.01)
C07C 217/34 (2006.01)
C07C 209/66 (2006.01)
C07C 209/68 (2006.01)
C07D 309/94 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRUMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-4443**
(22) Přihlášeno: **08.06.2000**
(30) Právo přednosti: **11.06.1999 FR 1999/7396**
(40) Zveřejněno: **15.05.2002**
(Věstník č. 5/2002)
(47) Uděleno: **27.08.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **08.10.2008**
(Věstník č. 41/2008)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2000/001575**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/076953**

(56) Relevantní dokumenty.

CZ 1999-4192, US 4 104 383, CZ 294 266, WO 93/00313, WO 91/09594.

(73) Majitel patentu:

Sanofi-Aventis, Paris, FR

(72) Původce

Boigegrain Robert, Assas, FR
Bourrie Bernard, Saint Gely du Fesc, FR
Bourrie Martine, Saint Gely du Fesc, FR
Casellas 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) Zastupce:

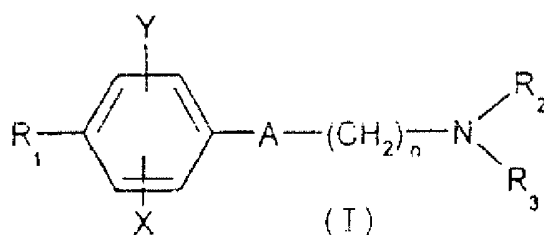
Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu.

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

(57) Anotace:

Předmětem vynálezu jsou benzenové deriváty vzorce I, které se specificky váží na sigma receptory zejména v periferním nervovém systému, způsob jejich přípravy, farmaceutická kompozice s jejich obsahem a jejich použití k léčení stavu, kdy je žádoucí snížit imunologickou aktivitu, zejména léčení autoimunních onemocnění, pro potlačení proliferace nádorových buněk a pro léčení poruch srdečního rytmu.



Benzenové deriváty, způsob jejich přípravy a farmaceutické kompozice, které je obsahujíOblast techniky

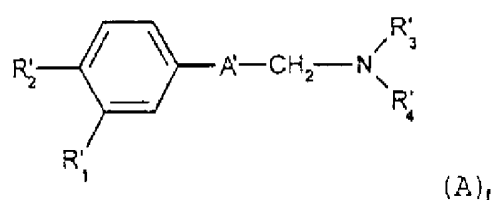
Předkládaný vynález se týká benzenových derivátů obsahujících aminové skupiny substituované alkylovou skupinou a cykloalkylovou skupinou, které se specificky váží k sigma receptorům zejména periferního nervového systému, způsobu přípravy těchto sloučenin a jejich použití ve farmaceutických prostředcích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

Dosavadní stav techniky

Sigma receptory byly objeveny pomocí několika ligandů. Na prvním místě lze zmínit opiové sloučeniny, 6,7-benzomorfan 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-allylnormetazocin 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).

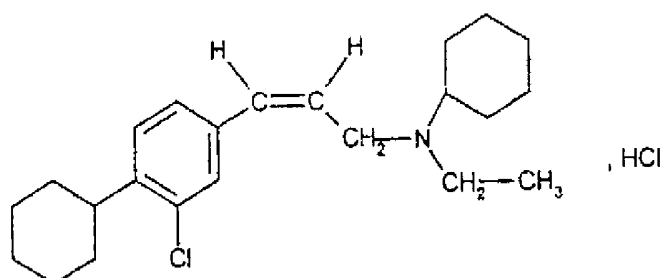
Americký patent 4 709 094 popisuje guanidinové deriváty, které jsou vysoce aktivní jako ligandy, které jsou specifické pro sigma receptory, zejména lze zmínit di(o-tolyl)guanidin nebo DTG. Anatomická distribuce sigma receptorů v mozku byla studována autoradiograficky po označení těchto receptorů pomocí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

5

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 izoform 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 izoform 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 debrizochinu (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 izoform řídí biotransformaci medicínálních produktů jako jsou antiarytmická činidla, β -blokátory, antihypertenzivní činidla, antiangická činidla, neuroleptická činidla a antidepresiva. S několika málo výjimkami se tyto medicínální produkty používají v psychiatrické a kardiovaskulární medicíně pro dlouhodobé léčení.

25

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.

30

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 deficeience enzymu.

35

Podstata vynálezu

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.

40

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

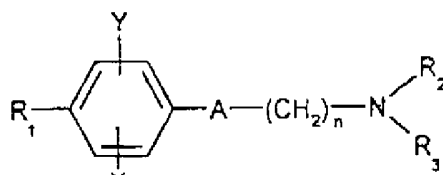
45

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

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou aktivní také vůči apoptose.

50

Proto se předkládaný vynález v jednom aspektu týká sloučenin vzorce I



(I),

ve kterém

A je vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{C}\equiv\text{C}-$, skupina $-\text{CH}=\text{CH}-$; skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

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 adamantan 2-olová skupina; nebo pokud je R_1 fenylová skupina, pak se rozumí, 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 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_{1-4}) 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 $-\text{C}\equiv\text{C}-$, skupina $-\text{CH}=\text{CH}-$; skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

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;

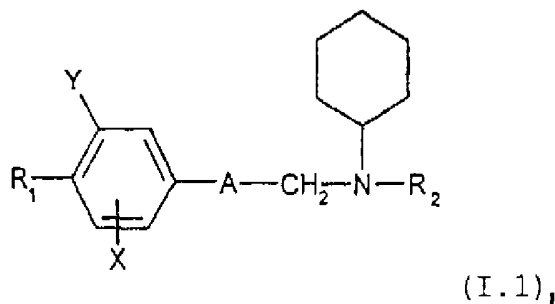
R_1 je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem fluoru nebo chloru nebo methoxyskupinou; cykloheptylová skupina, terc-butylová skupina, dicyklopropylmethylová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

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

R_1 je cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku;

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, methoxy-skupinou nebo jedním nebo dvěma atomy fluoru; terc-butylová skupina nebo 1- nebo 2-adamantylová skupina; nebo pokud je R_1 fenylová skupina, pak se rozumí, že v tomto případě 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 $-CH=CH-$ 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-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;

- 5 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.

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

15 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 dibenzoyl-vinná 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.

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

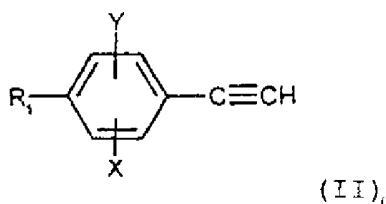
25 Předkládaný vynález zahrnuje sloučeniny vzorce I ve formě čistých izomerů, ale i ve formě směsí izomerů v libovolných poměrech. Sloučeniny I se izolují ve formě čistých izomerů běžnými separačními technikami: lze použít například frakční rekrystalizaci solí racemických směsí s opticky aktivní kyselinou nebo bázi, 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 izotopem, například tritiem nebo uhlíkem-14. Takto značené sloučeniny jsou vhodné pro vědecké studie metabolismu nebo farmakokinetiky a pro biochemické testy jako ligandy receptorů.

30 Funkční skupiny, které mohou být přítomné v molekule sloučeniny vzorce I a v reakčních meziproduktech, lze chránit buď trvale nebo dočasně chránicími skupinami, které zajistí jasnou syntézu očekávané sloučeniny. Protekční a deprotekční reakce se provádí technikami, které odborníci velmi dobře znají. Termín „dočasné chránicí skupiny pro aminy, alkoholy, thiofenoly nebo karboxylové kyseliny“ znamená chránicí skupiny, jako jsou popsány v dokumentu Protective Groups in Organic 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 chránicí skupiny odborníci umí zvolit. Sloučeniny vzorce I mohou obsahovat prekursorů funkčních skupin, které se vytváří následně v jednom nebo v několika krocích.

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

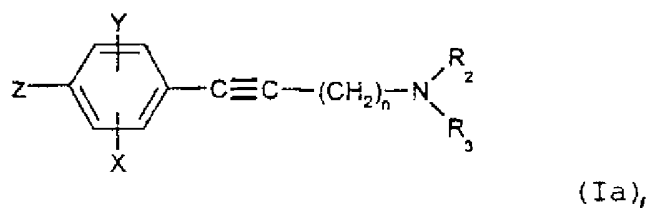
- 50 1) pokud A je skupina $-C\equiv C-$:

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 , R_2 a R_3 jsou definovány u vzorce I;

- 5 b) nebo se provede Suzukiho reakce mezi sloučeninou vzorce Ia



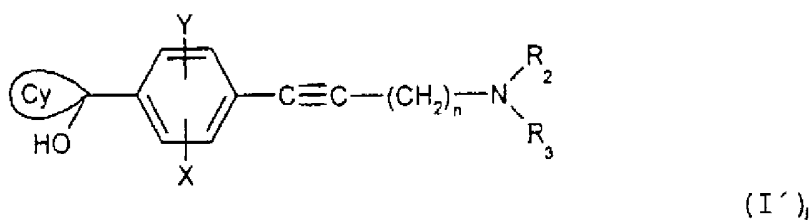
kde X , Y , n , R_2 a R_3 jsou definovány u vzorce I a Z je atom bromu, jodu nebo je to trifluormethansulfonát (OTf), derivátem boru 2 vzorce $\text{R}_1\text{-B(OR)}_2$, kde R je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo arylová skupina, v přítomnosti báze a kovového katalyzátoru;

10

- c) nebo, pokud R_1 je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; cykloheptylová skupina, 4-tetrahydropyranylová skupina, 4-tetrahydrothiopyranylová skupina nebo adamantylová skupina, se provede spojení mezi sloučeninou vzorce Ia, kde Z je atom jodu nebo bromu, a ketonem 3 odpovídajícím

15

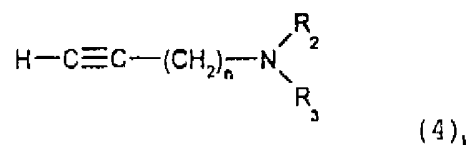
- skupině R_1 reprezentovaným vzorcem v přítomnosti báze za získání meziproduktu vzorce I'



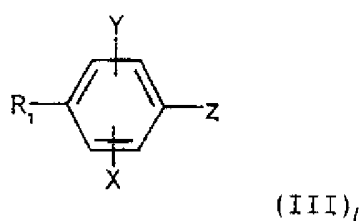
kde X , Y , n , R_2 a R_3 jsou definovány u vzorce I; a uvedená sloučenina vzorce I' se pak redukuje za selektivních podmínek;

20

- d) nebo se provede spojení mezi aminem vzorce 4



kde n , R_2 a R_3 jsou definovány u vzorce I, a sloučeninou vzorce III



kde R_1 , 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 $-\text{CH}=\text{CH}-$, provede se hydrogenace nascentním vodíkem nebo v přítomnosti cyklohexenu, sloučeniny vzorce I, kde A je acetylenová skupina $-\text{C}\equiv\text{C}-$, za účelem přípravy ethylenové sloučeniny I ve formě směsi Z a E izomerů, nebo se tato hydrogenace provede v přítomnosti kovového katalyzátoru na nosiči za účelem přípravy ethylenové sloučeniny I v konfiguraci Z, nebo se alternativně sloučenina vzorce I, kde A je acetylenová skupina $-\text{C}\equiv\text{C}-$, nechá reagovat s hydridem kovu za účelem přípravy ethylenové 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 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 $R_1-\text{B}(\text{OH})_2$ Suzukiho spojení v přítomnosti báze, jako je hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, nebo jeho alkoxid, fosfát nebo karbonát, zejména fosforečnan draselný nebo uhličitán sodný. Reakce se provádí v přítomnosti kovového katalyzátoru, například mědi, cínu nebo vhodně palladia, jako je tetrakis(trifenylfosfin)palladium popřípadě s halogenidem jako je chlorid lithný, který působí jako pomocný katalyzátor. Postup se provádí zahříváním při teplotě mezi 60 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 $R_1-\text{B}(\text{OH})_2$ jsou komerčně dostupné nebo se připraví běžným způsobem z odpovídajícího halogenderivátu, vhodně bromderivátu $R_1\text{Br}$ působením například trimethylborátu v přítomnosti báze jako je terc-butyllithium.

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 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 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 kataly-

zátor 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 diizobutylaluminiumhydrid (DIBALH) v inertním rozpouštědle, jako je toluen.

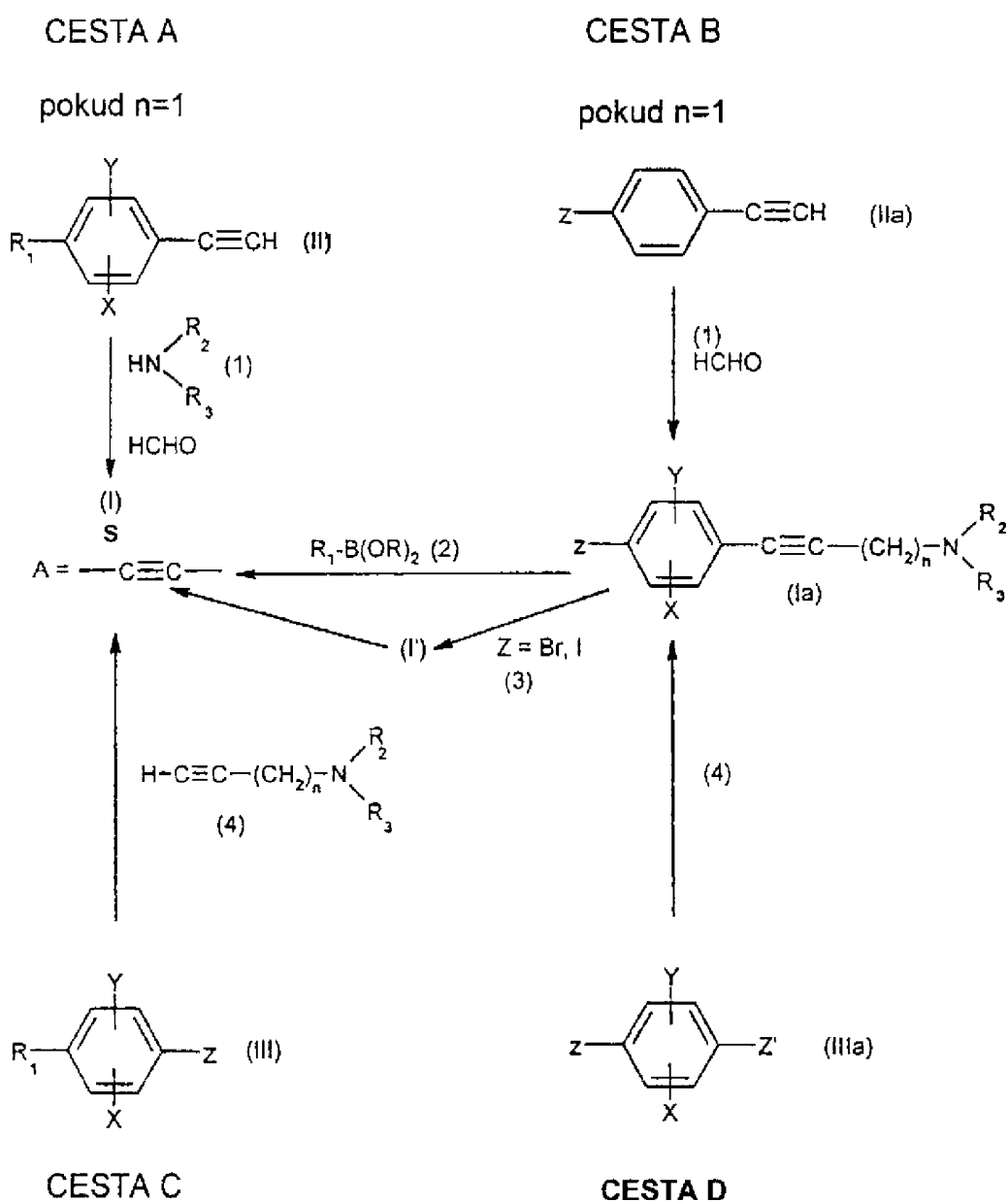
- 5 Při přípravě sloučenin I, kde A je skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, se hydrogenace obecně provádí v alkoholu, například ethanolu, v přítomnosti katalyzátoru jako je oxid platičitý nebo výhodně palladium na uhlí.

- 10 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 acetylenová skupina $-\text{C}\equiv\text{C}-$, je popsán níže ve schématu 1:

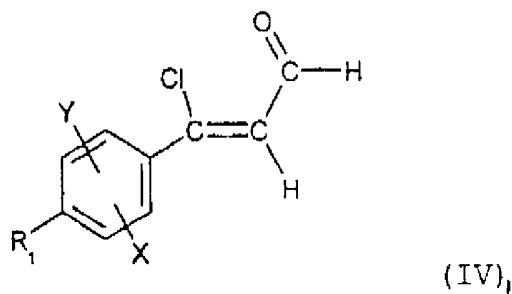
15

Schéma 1



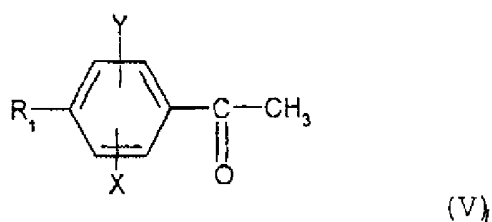
Ve schématu I znamená A skupinu $-C\equiv C-$ a symboly X, Y, n, R_1 , R_2 a R_3 jsou definovány u vzorce I, R je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo arylová skupina, Z je atom bromu nebo jodu nebo triflát a Z' je triflát, pokud Z je atom bromu nebo jodu, nebo je Z' také atom bromu nebo jodu. Důležitost povahy substituentů Z a Z' ve spojovací reakci označené CESTA D popíšeme podrobně níže.

Sloučenina II se získá reakcí v bazickém prostředí chlorakroleinu vzorce IV



kde X, Y a R_1 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



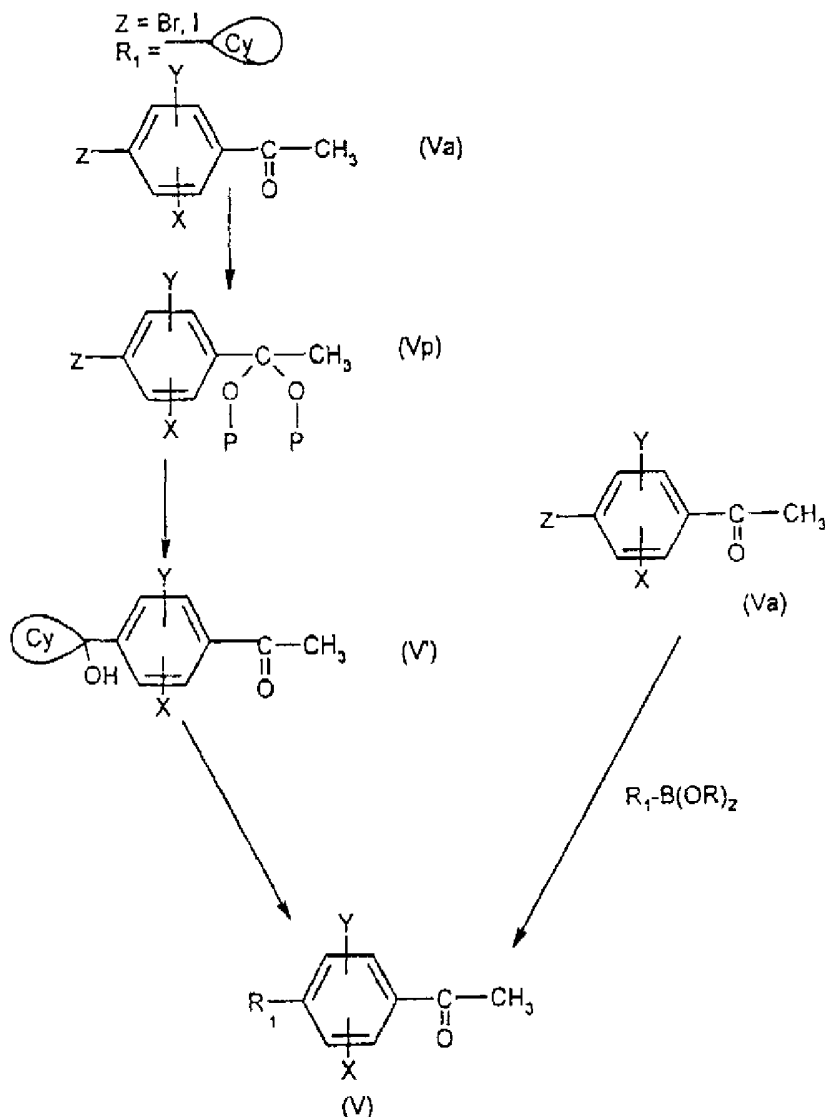
kde X, Y a R_1 jsou definovány u vzorce I, působením Vilsmeierova komplexu. Při tom se použije například (chlormethylen)dimethylamoniumchlorid, což je komerční Vilsmeierův komplex, nebo Vilsmeierova komplexu, který se získá z disubstituovaného formamidu spojeného s oxalylchloridem, oxylchloridem fosforečným nebo fosgenem. Postup se obecně provádí v chlorovaném rozpouštědle nebo etheru při teplotě mezi -20 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 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 známé nebo se připraví známými postupy například popsanými 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

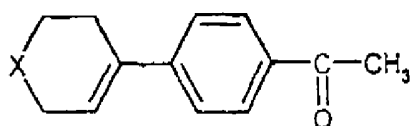


Ve schématu 2 mají symboly X, Y a R₁ význam definovaný u vzorce I, skupina Cy je definována
 výše u vzorce I'. Z je atom bromu nebo jodu nebo skupina OTf, R je atom vodíku nebo alkylová
 skupina nebo arylová skupina a P je chránicí skupina ketonové funkce jako je methylová skupina.

Sloučeniny vzorce V lze získat přímo ze sloučeniny Va působením sloučeniny boru R₁-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
 10 alkoholu v přítomnosti kyseliny jako je *para*-toluensulfonová kyselina.

Takto se získá sloučenina Vp, která reaguje s ketonem Cy=O za podmínek popsanych u konverze
 z látky Ia na látku I'. Ketonová skupina se ochrání hydrolyzou v kyselém prostředí za získání
 sloučeniny V'. Uvedená sloučenina V' se pak redukuje za mírných podmínek popsanych
 15 u konverze látky I' na látku I.

V některých případech, například pokud R₁ je 4,4-dimethylcyklohexylová skupina nebo
 4-tetrahydropyranýlová skupina, může vzniknout meziprodukt vzorce VI



(VI),

kde X je atom kyslíku nebo skupina $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, který po předchozí ochraně ketonové skupiny a hydrogenaci například v přítomnosti palladia na uhlí v methanolu a následném odehranění ketonové skupiny poskytne požadovanou sloučeninu V.

5

Sloučeniny vzorce V, kde X a/nebo Y nejsou atomy vodíku, lze získat ze sloučenin V kde $\text{X} = \text{Y} = \text{H}$, způsoby, které jsou odborníkům známy. Například pokud je X a/nebo Y atom chloru, provede se chlorace aromatického jádra působením plynného chloru v přítomnosti Lewisovy kyseliny, vhodně chloridu hlinitého, v chlorovaném rozpouštědle jako je dichlormethan, vhodně

10

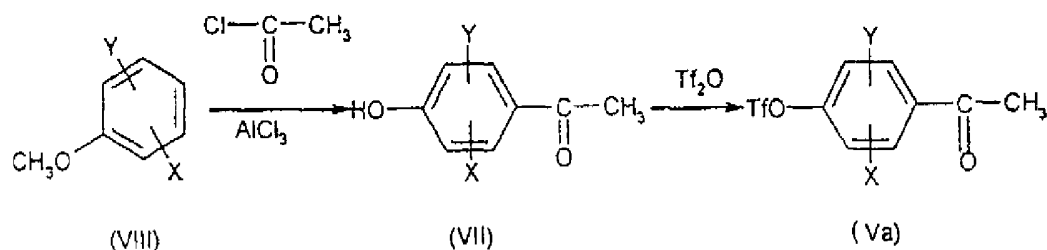
při teplotě 0°C .

Sloučeniny vzorce Va jsou komerčně dostupné nebo je lze připravit způsoby, které jsou odborníkům známy.

15

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

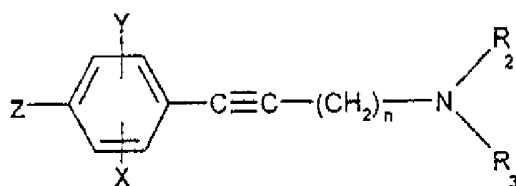
Schéma 3



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

20

V dalším aspektu jsou předmětem předkládaného vynálezu také sloučeniny vzorce Ia



(Ia),

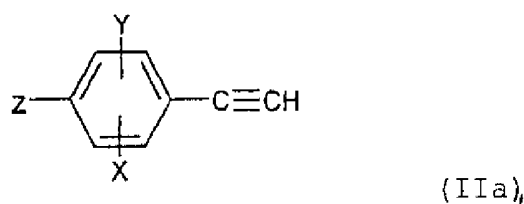
25

kde mají symboly X, Y, n, R_2 a R_3 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 vzorce I.

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

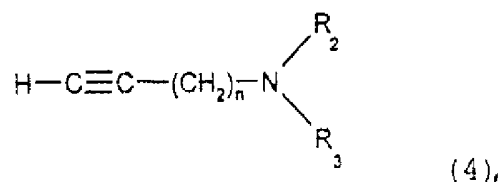
30

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

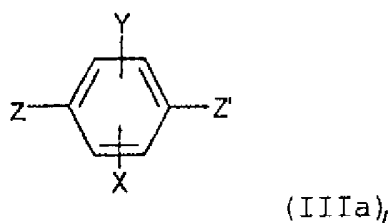


kde symboly X a Y mají význam definovaný u vzorce I a Z je atom bromu nebo jodu nebo skupina OTf, formaldehydem a aminem 1 HNR_2R_3 ;

- 5 – nebo se provede spojovací reakce mezi aminem vzorce 4



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



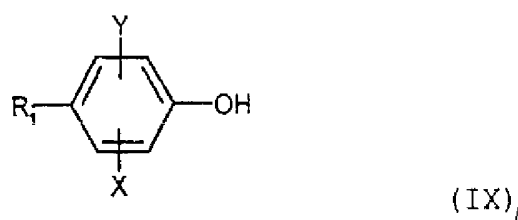
- 10 kde mají symboly X a Y význam definovaný u vzorce I, Z je atom bromu nebo jodu nebo triflát a Z' je atom bromu nebo jodu pokud Z je triflát, jinak je Z' triflát, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, jedním nebo několika terciárními aminy a popřípadě chloridem lithným.

- 15 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.

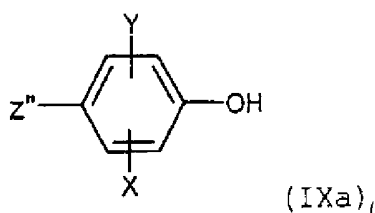
- 20 Propargylaminy 4 se v případě, že $n = 1$ připraví běžným způsobem, například podle Tetrahedron Lett. 1989, 30 (13), 1679-1682 z výchozího aminu 1 HNR_2R_3 a 3-brompropynu působením uhličitanu draselného v acetonitrilu při teplotě mezi 50 a 80 °C.

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



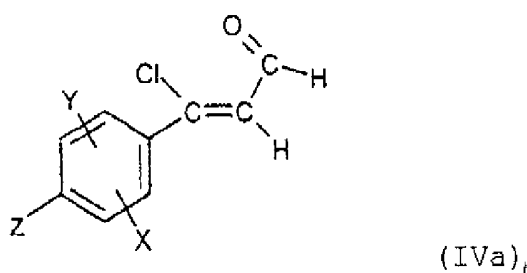
kde X, Y a R_1 jsou definovány u vzorce I, působením anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny (triflylanhydrid) v pyridinu.

Alkoholy IX se získají ze sloučenin vzorce IXa

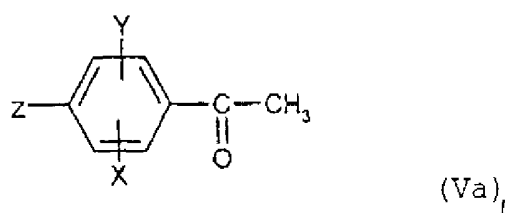


- 5 kde Z' je atom bromu nebo jodu, způsoby popsány výše u konverze látky Ia na látku I nebo konverze látky Va na látku V. Sloučeniny IXa jsou komerčně dostupné nebo se připraví technikami, které jsou odborníkům dobře známé.

Sloučenina IIa se připraví z chlorakroleinu vzorce IVa



- 10 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



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

- 15 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.

- 20 Afinity 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 [3H]-(+)-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 [3H]-pentazocinu. Za těchto podmínek mají sloučeniny podle předkládaného vynálezu, jejichž příklady následují, hodnoty IC₅₀ mezi 0,1 nM a 100 nM.

- 30 Schopnost sloučenin podle předkládaného vynálezu interagovat se sigma-2 receptory byla testována *in vitro* na slezinové membráně krys za použití [3H]DTG jako ligandu podle práce R. Paul a kol. Journal of Neuroimmunology 1994, 52, 183-192. Membránový prostředek (1 ml) se inkubuje

buje s 2 nM [^3H]-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 [^3H]-DTG. Sloučeniny podle předkládaného výsledku mají sigma-2 aktivitu mezi 1 nM a 500 nM.

5

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

10

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 výsledku se rozpustí v roztoku obsahujícím 5 % ethanolu, 5 % Tweenu 80 a 90 % vody.

15

K testu se dále použijí 6 až 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).

20

Stanovení cytokinu: 5 myším se 30 minut před LPS (10 $\mu\text{g}/\text{myš}$ intravenózně) injektuje do pobřišnice sloučenina nebo samotné rozpouštědlo nebo se 1 hodinu předem podá sloučenina 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.

25

Toxický šok: sloučeniny se podají 10 zvířatům do pobřišnice. Po 30 minutách se podá intravenózně SEB (*Staphylococcus enterotoxin B*, Sigma St. Louis, MO) v množství 10 $\mu\text{g}/\text{myš}$ a D-galaktosamin (20 mg/myš, do pobřišnice).

30

Po 48 hodinách dojde k úmrtí.

35

GVH (transplantát versus hostitel) reakce: samicím B6D2F1 ($\text{H2}^b \times \text{H2}^d$) myši se do pobřišnice injekcí podají testované sloučeniny nebo samotné rozpouštědlo (jako kontrolní vzorek). Po 4 hodinách se podá injekce $7,5 \times 10^7$ C57BL/6 (H2^b) myších slezinných 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:

40

$$I = \frac{\text{hmotnost sleziny (exp) / hmotnost zvířete (exp)}}{\text{hmotnost sleziny (kontrola) / hmotnost zvířete (kontrola)}}$$

Výsledky se vyjádří následovně:

45

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

kde PS – procento splenomegalie.

50

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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 6×10^6 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 ($7,4 \cdot 10^4$ Bq) 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 KLB) stanoví radioaktivita zavedená a navázaná na filtru.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu podle výsledků získaných v těchto biochemických testech vykazují imunosupresivní 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, 1 mM pyruvátu sodného, 100 UI/ml penicilinu a 100 µg/ml streptomycinu.

Za účelem měření proliferace se buňky kultivují při koncentraci 2×10^5 /ml s testovanými produkty v RPMI 1640 médiu obsahujícím 10 µg/ml hovězího insulínu (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 % CO₂). Do každé kultivační jamky se pak přidají 2 µCi ($7,4 \cdot 10^4$ Bq) 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 reinfúzních arytmiích krys v narkóze. Pokusy byly prováděny na samečích krys 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 reinfúzní 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 reinfúze. 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 reinfúzní 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 reinfúzním 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 látku.

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

- Například je možné použít lidské hepatické mikrosomální frakce, které obsahují všechny lidské hepatické izoformy, inkubované v přítomnosti redoxního kofaktoru (NADP) 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 izoformy, což dokazuje jeho možnou roli ve studovaných metabolických cestách.

- Dále lze použít mikrosomální frakce připravené z transfekovaných buněk, které exprimují pouze jednu izoformu 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 NADP (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 šíři (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 primární kultuře.

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

- 5 – 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.

10

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, glomerulonefritida, některé spondylartropatie, revmatoidní spondylitida, osteoartritida, dna, resorpce kostí a chrupavky, osteoporosa, Pagetova choroba, septický šok, septikemie, 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 reinfúzní záchvaty, malárie, mykobakteriální infekce, meningitida, leprozita, virové infekce (HIV, cytomegalovirus, herpesvirus), s AIDS spojené oportunistické infekce, tuberkulóza, psoriáza, atopická dermatitida a kontaktní dermatitida, kachexie a poškození zářením.

25

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.

30

35

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

40

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.

45

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.

50

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, bukalní, 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 a 15 mg na kg tělesné hmotnosti a den.

Každá jednotková dávka může obsahovat od 10 do 300 mg, vhodně od 25 do 75 mg aktivní složky v kombinaci s farmaceutickým nosičem. Tuto jednotkovou dávku lze podávat 1 až 5krát za den a tak podat denní dávku od 10 do 1500 mg, výhodně od 25 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 disperzanty, zvlhčovačly nebo suspendujícími činidly jako je polyvinylpyrrolidon, a sladidly nebo příchutěmi.

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

Pro parenterální podávání se používají vodné suspenze, izotonické salinové roztoky nebo injektovatelné sterilní roztoky, které obsahují farmakologicky kompatibilní dispersant a/nebo zvlhčovačla, 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 nemoci 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.

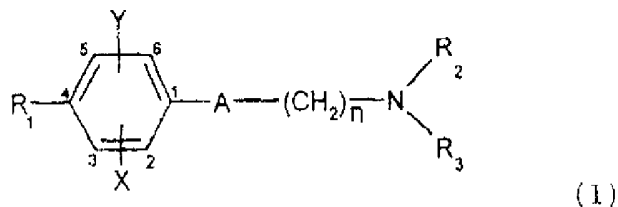
Příklady provedení vynálezu

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 $1 \cdot 10^6$. Seznam zkratk: s = singlet; m = multiplet; d = dublet; t = triplet; q = kvadruplet.

5

Fenylová skupina ve sloučenině I se obvykle čísluje následovně:



Příprava 1

10

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

(Vp): X = Y = H; Z = Br; P = CH₃

15

Směs 19,905 g 1-(4-bromfenyl)ethanonu, 101,4 ml methanolu, 0,22 g hydrátu para-toluen-sulfonové kyseliny a 19,9 ml trimethylorthoformiátu 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 Vp se čistí destilací; výtěžek = 96 %; teplota varu 82 °C při tlaku 3 Pa (0,03 mbar).

20

Příprava 2

25

4,4-Dimethylcyklohexanon, sloučenina 3,1

a) 4,4-Dimethylcyklohex-2-enon

30

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 na 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 varu = 78 °C při tlaku 2,2 kPa (22 mbar).

35

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.

40

Příprava 3

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

45

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 izopropanolu; teplota tání = 224 °C.

c) 4-Brom-3,5-dichlorfenylamin

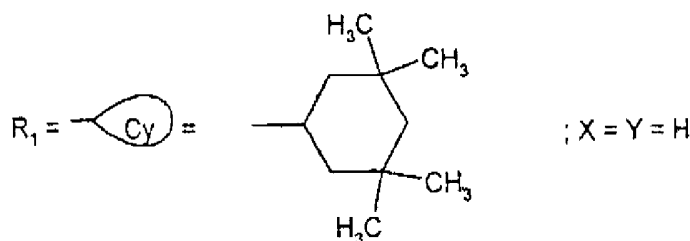
Směs 202 g N-(4-brom-3,5-dichlorfenyl)acetamidu a 220 g hydroxidu sodného (jako 50% vodný roztok) se míchá v 670 ml ethylenglykolu 5 hodin při teplotě 120 °C a pak 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá 3000 ml vody, směs se filtruje, organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla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

¹H 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

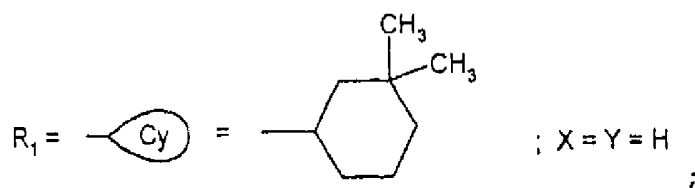


V'.1

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 °C. Po vytemperování na teplotu místnosti se přidá 140 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Po oddělení fázi 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 °C.

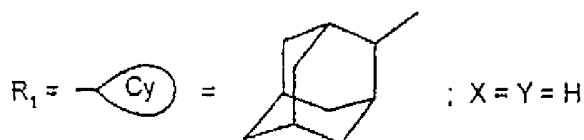
Stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

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



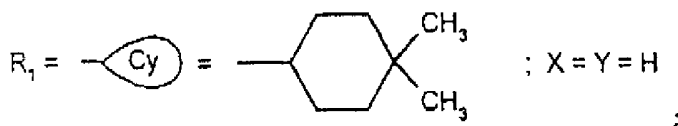
teplota tání = 99 °C.

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



¹H NMR: 7,9 (d, 2H); 7,6 (d, 2H); 4,8 (s, 1H); 2,6-1,4 (m, 18H)

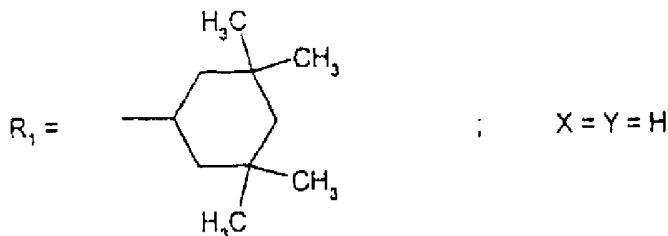
1-[4-(Hydroxy-4,4-dimethylcyklohexyl)fenyl]ethanon, sloučenina V'.4:



teplota tání = 88 °C.

Příprava 5

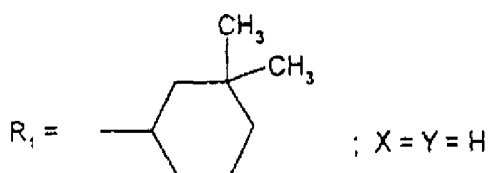
1-[4-(3,3,5,5-Tetramethylcyklohexyl)fenyl]ethanon, sloučenina V.1



Během 45 minut se k roztoku 40,45 g 1-[4-(hydroxy-3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenyl]-ethanonu (sloučenina V'.1) a 56,21 g jodidu sodného ve 230 ml bezvodého acetonitrilu přidá 38,1 ml chlortrimethylsilanu. Během přidávání se teplota udržuje mezi 35 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.

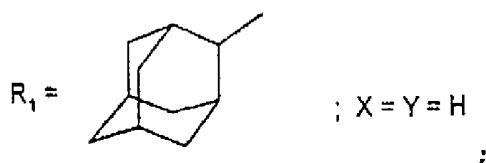
Stejným způsobem se připraví následující sloučeniny:

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



1H 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).

5 1-(4-Adamantan-2-ylfenyl)ethanon, sloučenina V.3



Příprava 6

10 1-[4-(4,4-Dimethylcyklohex-1-enyl)fenyl]ethanon, sloučenina VI.1

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

15 Ke směsi 117 g 1-brom-4-(1,1-dimethoxyethyl)benzenu a 1100 ml tetrahydrofuranu se při teplotě $-78^\circ C$ přidá 328 ml 1,6M roztoku butyllithia v cyklohexanu a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě $-78^\circ C$. 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 $-78^\circ C$. 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
20 rekrystalizuje z 500 ml n-hexanu; teplota tání $88^\circ C$.

b) K 600 ml acetonitrilu se v inertní atmosféře přidá roztok 99,32 g 1-[4-(1,1-dimethoxyethyl)fenyl]-4,4-dimethylcyklohexanolu v 300 ml dichlormethanu a 151 g jodidu sodného a reakční směs se zahřívá na teplotu $30^\circ C$. Pak se přidá 102 ml chloridu chlortrimethylsilanu a pak
25 po částech při $65^\circ C$ 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.

30 Příprava 7

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

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

35 Při teplotě místnosti se 12 hodin v přítomnosti 0,5 g para-toluensulfonové kyseliny (PTSA) a 13 ml trimethylorthoformiátu 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
40 sníženého tlaku a získaný zbytek se převede do diizopropyletheru a rozpouštědlo se pak opět odpaří za sníženého tlaku.

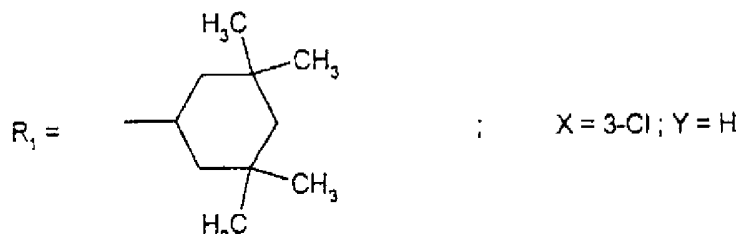
b) Sloučenina získaná v kroku a) se ve 250 ml methanolu hydrogenuje v přítomnosti 3 g 5% palladia na uhlí. Reakční směs se filtruje, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a získaný

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.

5

Příprava 8

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

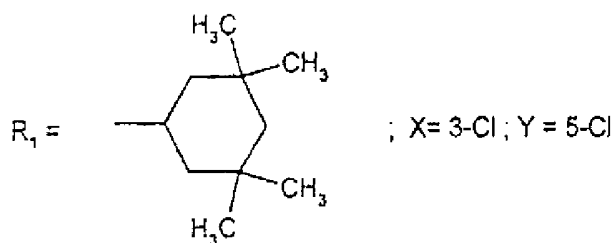


- 10 Ke 350 ml dichlormethanu se při 0 ° v inertní atmosféře přidá 40,25 g chloridu hlinitého a pak 5 g 1-[4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenylethanonu (sloučenina V.1) rozpuštěné v dichlormethanu. Směs se míchá 2 hodiny při 0 °C a pak se do reakční směsi zavádí 17,1 ml plynného chloru ($d = 1,565$, odměřeno jako kapalina při -78 °C). Po vytemperování na teplotu místnosti se přidá směs vody a ledu a výsledná směs se extrahuje dichlormethanem, fáze se oddělí a organická se
15 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:

20

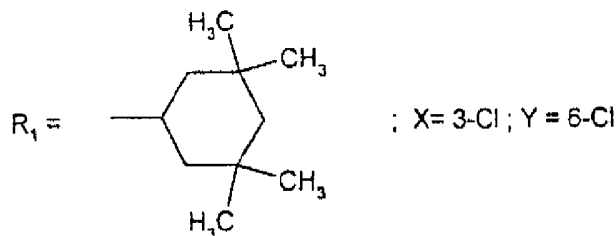
1-[3,5 Dichlor-4-(3,3-tetramethylcyklohexyl)fenyl]ethanon, sloučenina V.6



$^1\text{H NMR}$: 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).

25

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

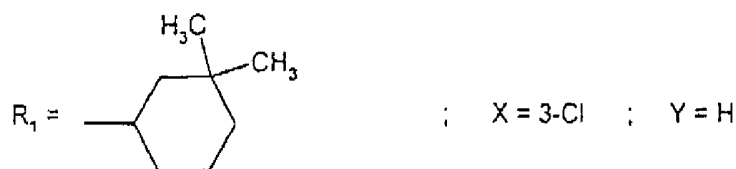


$^1\text{H NMR}$: 7,6 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 3,3 (m, 1H); 2,6 (s, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,2 (m, 4H); 1,1 (s, 6H); 0,9 (s, 6H).

30

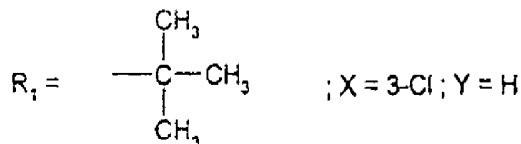
Postupem popsaným pro sloučeninu V.5 se získají následující sloučeniny:

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



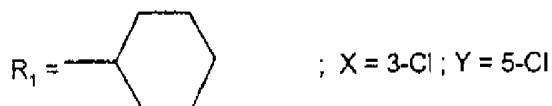
$^1\text{H NMR}$: 7,9 (1H, s); 7,8 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 3,1 (m, 1H); 2,5 (s, 3H); 1,8–1,1 (m, 8H); 0,9 (s, 3H); 0,8 (s, 3H).

5 1-(3-Chlor-4-*tert*-butylfenyl)ethanon, sloučenina V.9



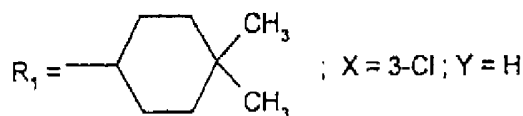
$^1\text{H NMR}$: 7,8 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,5 (d, 1H); 2,5 (s, 3H); 1,4 (s, 9H).

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



10

1-[3,5-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).

15

Příprava 9

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

20

$X = 3\text{-Cl}$; $Y = \text{H}$

25 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 rekrystalizuje z cyklohexanu; teplota tání = 107 °C.

30 Příprava 10

Cyklohexylethylprop-2-ynylamin, sloučenina (4.1)

35 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 zfiltruje, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Sloučenina V.1 se čistí destilací.

^1H 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:

- 5 Cyklohexylmethylprop-2-ynylamin, sloučenina 4.2
Cyklohexylizopropylprop-2-ynylamin, sloučenina 4.3

Příprava 11

- 10 Cyklohexylethylbut-3-ynylamin, sloučenina (4.4)

a) But-3-yn(4-methylfenyl)sulfonát

- 15 K 36 ml pyridinu se při teplotě 80 °C přidá 74,8 g tosylchloridu. Reakční směs se ochladi 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.

- 20 ^1H 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 dimethylformamidu 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 varu = 92 až 94 °C při tlaku 1,3 kPa (13 mbar).
- 25

Příprava 12

- 30 4-Acetyl-2-chlorfenyltrifluormethansulfonát, sloučenina Va.1

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

- 35 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 0,1M 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.

- 40 ^1H 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

45

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

^1H NMR: 8,2 (s, 2H); 2,6 (s, 3H).

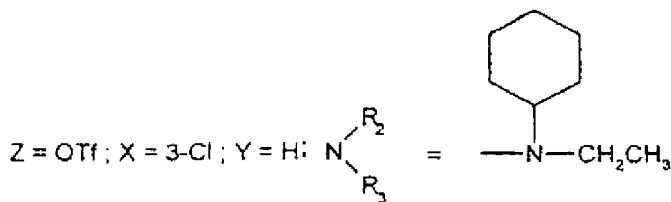
- 50 4-Brom-2-chlorfenyltrifluormethansulfonát, sloučenina IIIa.1, z výchozího 4-brom-2-chlor-fenolu.

X = 3-Cl; Y = H

^1H 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



5

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(trifenyfosfín)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 %.

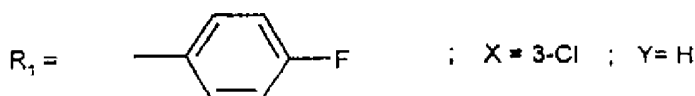
10

¹H 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).

15

Příprava 14

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



20

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(trifenyfosfín)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 %.

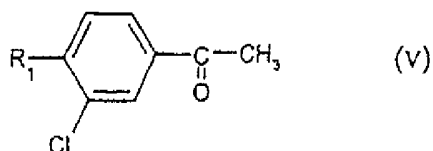
25

¹H 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:

30

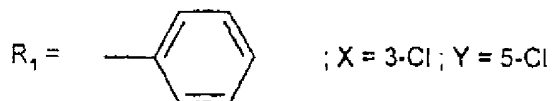
Tabulka I



Sloučenina	R ₂	¹ H NMR
V.13		8,1 (s, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,5 (m, 2H); 7,2 (m, 3H); 2,6 (s, 3H)
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)

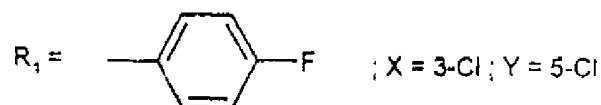
5

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

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

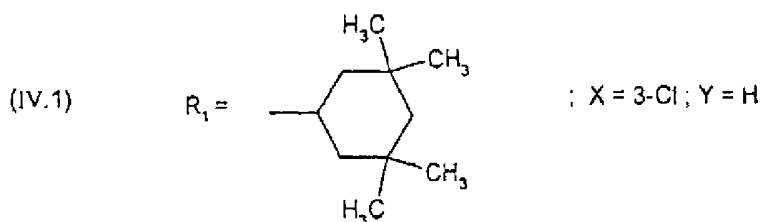
10

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

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

Příprava 15

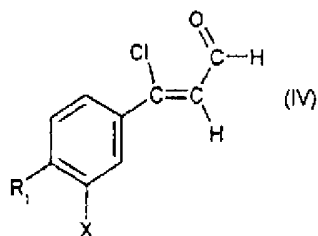
3-Chlor-3-[3-chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenyl]propenal, sloučenina IV.1



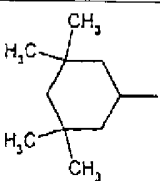
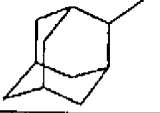
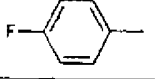
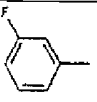
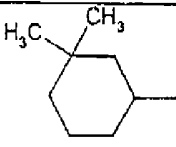
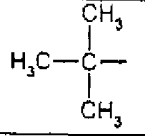
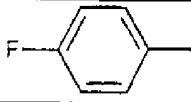
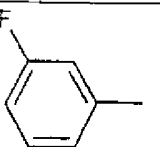
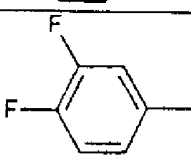
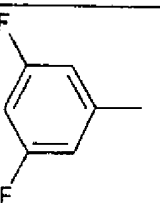
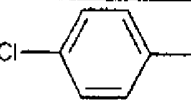
- 5 K roztoku 3,72 ml dimethylformamidu a 20 ml bezvodého dichlormethanu se po kapkách při teplotě -5 až 2 °C přidá 3,51 ml oxalylechloridu a reakční směs se pak míchá 30 minut při teplotě místnosti. Potom se rychle přidá roztok 3,92 g 1-[3-chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)-fenyl]ethanonu (sloučenina 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
- 10 2,84M roztoku ethoxidu sodného. Výsledná směs se promyje 50 ml nasyceného roztoku 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, 2);
- 15 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:

20 Tabulka 2

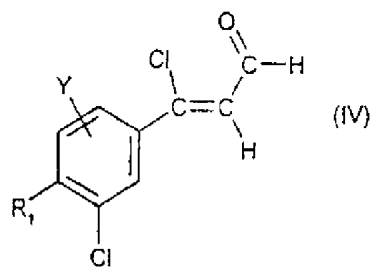


kde Y = H

Slouč.	R ₁	X	teplota tání °C nebo ¹ 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 ₁	X	teplota tání °C nebo ¹ 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

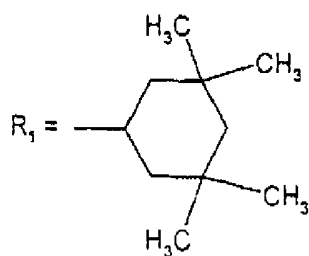


kde X = Cl

Slouč.	R ₁	Y	teplota tání °C nebo ¹ 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)
IV. 17		5-Cl	108

Příprava 16

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



; X = 3-Cl; Y = H

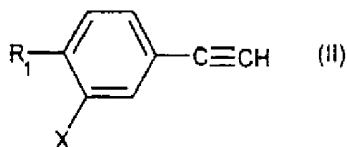
- 5 Ve 150 ml vody se za intenzivního míchání v inertní atmosféře rozpustí 5,3 g hydroxidu sodného. Pak se přidá 80 ml 1,4-dioxanu a směs se zahřívá k varu. Pak se rychle přidá roztok 15g 3-chlor-3-[3-chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenyl]propenal (sloučenina IV.1) ve 130 ml 1,4-dioxanu a reakční 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
 10 vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce cyklohexanem; výtěžek 80 %.

¹H 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).

15

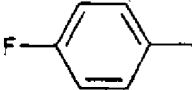
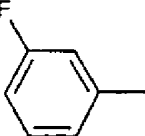
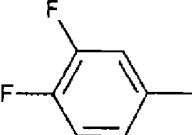
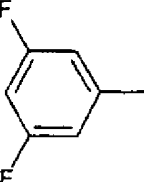
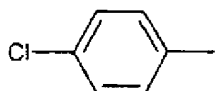
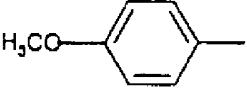
Stejným způsobem se připraví sloučeniny II.2 až II.15 uvedené v tabulkách 4 a 5 níže:

Tabulka 4

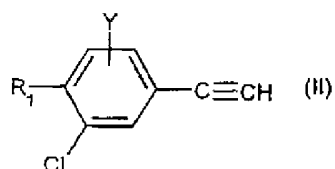


kde Y = H

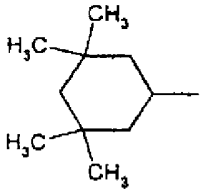
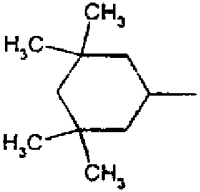
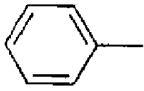
Slouč.	R ₁	X	teplota tání °C nebo ¹ H NMR
II.2		H	7,3 (d, 2H); 7,2 (d, 2H); 4,1 (s, 1H); 2,9 (m, 1H); 1,5-1,1 (m, 6H); 1,0 (s, 6H); 0,9 (s, 6H)
II.3		H	
II.4		Cl	7,4 (s, 1H); 7,3 (d, 1H); 7,2 (d, 1H); 4,0 (s, 1H); 3,0 (m, 1H); 1,7-1,0 (m, 8H); 0,9 (s, 3H); 0,8 (s, 3H)
II.5		Cl	7,4 (m, 3H); 4,2 (s, 1H);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

Slouč.	R ₁	X	teplota tání °C nebo ¹ H NMR
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	
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)

5 Tabulka 5



kde X = Cl

Slouč.	R ₁	Y	teplota tání °C nebo ¹ 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

5

Ke směsi 20 g 1-brom-3,5-difluorbenzenu v 300 ml diethyletheru se při teplotě -78°C přidá 91,5 ml *tert*-butyllithia. Reakční směs se míchá 1 hodinu při -78°C a pak se přidá 14,2 ml trimethylborátu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě -78°C a pak 12 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá 200 ml vodné 1M 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.

10

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

15 Příprava 18

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

 $\text{X} = 3\text{-Cl}; \text{Y} = \text{H}; \text{Z} = \text{Br}$

20

Ke směsi 133,34 g chloridu hlinitého v 600 ml dichlormethanu se po kapkách při teplotě 0°C přidá roztok 100 g 4-bromacetofenonu ve 250 ml dichlormethanu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě 0°C a pak se při teplotě 0°C zavádí 28,3 ml chlazeného (-75°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°C .

25

Příprava 19

30 3-Chlor-3-(4-brom-3-chlorfenyl)propenal, sloučenina IVa.1

 $\text{X} = 3\text{-Cl}; \text{Y} = \text{H}; \text{Z} = \text{Br}$

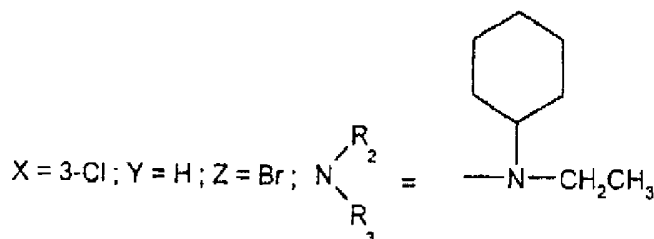
Ke směsi 16 ml dimethylformamidu a 200 ml dichlormethanu se při teplotě v rozmezí 3 až 6°C za intenzivního míchání přidá 15,08 ml oxalylchloridu. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá 30 minut. Pak se přidá roztok 13,4 g 4-brom-3-chloracetofenonu (sloučenina Va.3) ve 40 ml dichlormethanu. 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 .

35

40

Příprava 20

45 [3-(4-Brom-3-chlorfenyl)prop-2-ynyl]cyklohexylethylamin, sloučenina Ia.2



a) 1-Brom-2-4-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)propenalů rozpouštěného ve 400 ml 1,4-dioxanu a reakční směs se míchá 30 minut při 80 °C. Reakční směs se nechá vychladnout 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 1,2-dimethoxyethanu 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 pak se nechá vychladnout 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. ¹H 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 °C dalších 30 minut a pak 12 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se hydrolyzuje 1M 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.

¹H 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-4,4-dimethylcyklohexyl)fenolu a 200 ml octové kyseliny se přidá 50 ml 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 hydrogenuhličitanu 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.

¹H 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

¹H 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

^1H 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

5 ^1H 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

10 4-(Tetrahydropyran-4-yl)fenol, sloučenina IX.5

15 a) K roztoku 12,7 g 4-bromfenolu ve 150 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -40°C přidá roztok 100 ml 1,6M butyllithia v hexanu a potom se přidá 8,1 g 4-tetrahydropyranonu. Reakční směs se nechá 18 hodin míchat při teplotě místnosti a pak se hydrolyzuje 1M chlorovodíkovou kyselinou. Výsledná směs se několikrát extrahuje diethyletherem, organická fáze se vysuší bez-

20 ^1H 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.

25 ^1H 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-Dimethylecyklohexyl)fenol, sloučenina IX.6

30 ^1H 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

35 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).

40 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 1M roztokem hydroxidu sodného se výsledný směs extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku.

45 Příprava 24

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

50 Ke směsi 9,7 g 2-chlor-4-(4,4-dimethylecyklohexyl)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 siranem 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.

- 5 $^1\text{H NMR}$: 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:

- 10 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)

15

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

20

$^1\text{H NMR}$: 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

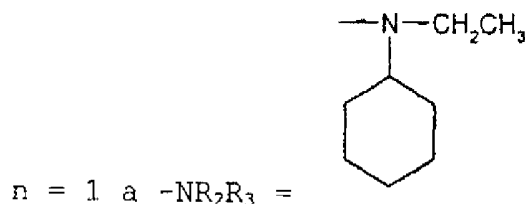
$^1\text{H NMR}$: 7,4 (s, 4H); 3,9 (m, 2H); 3,4 (m, 2H); 2,8 (m, 1H); 1,7 (m, 4H)

25

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

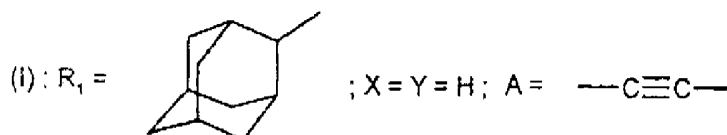
$^1\text{H NMR}$: 7,4–7,3 (m, 4H); 2,6 (m, 1H); 1,6–1,2 (m, 8H); 0,93 (s, 3H); 0,90 (s, 3H)

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



- 30 Příklad I

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



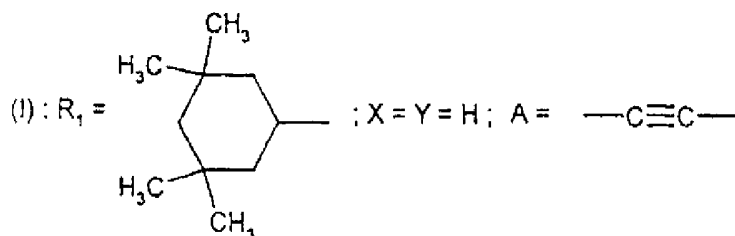
- 35 Do roztoku 11,2 ml cyklohexylethylaminu ve 100 ml 1,2 dimethoxyethanu se přidá 8,6 ml 36% formaldehydu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Tento roztok se přidá ke směsi 16 g 2-(4-ethynylfenyl)adamantanu (sloučenina II.3) a 0,58 g dihydrátu chloridu měďnatého ve 400 ml 1,2-dimethoxyethanu. 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 (HCl·0,5 H₂O).

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

Příklad 2

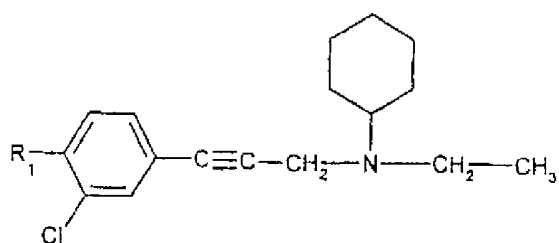
5

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

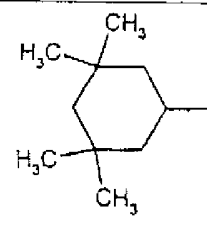
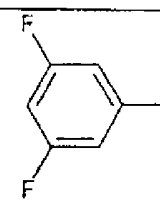
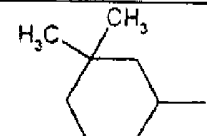
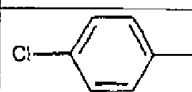
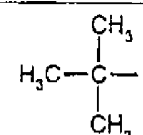
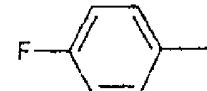
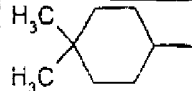
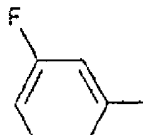


teplota tání = 150 °C (HCl·0,5 H₂O)

10 Tabulka 6



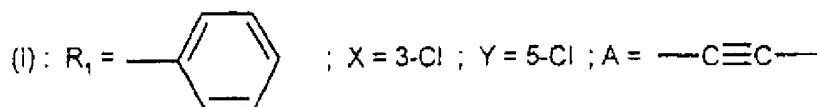
(I)

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

(a) ^1H 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)

5 Příklad 12

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



teplota tání = 205 °C (HCl).

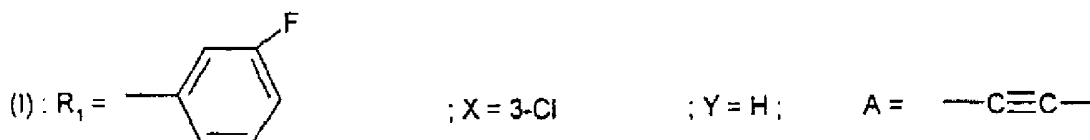
10

Příklad 13

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

15

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

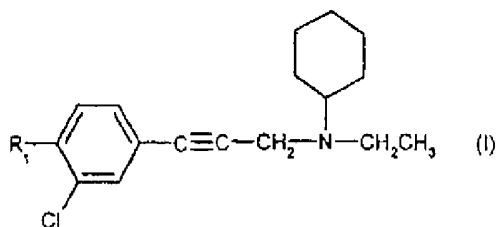


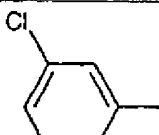
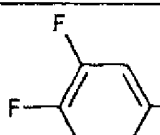
Směs 3,4 g 2-chlor-4-[3-(cyklohexylethylamino)prop-1-ynyl]fenyltrifluormethansulfonátu (sloučenina Ia.1), 1,23 g 3-fluorbenzenboronové kyseliny, 2,2 g uhlíčitanu sodného v 10,4 ml vody, 0,68 g chloridu lithného, 75 ml toluenu, 25 ml ethanolu a 0,7 g tetrakis(trifenyfosfin)-palladia se 4 hodiny míchá 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 H₂O).

25

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

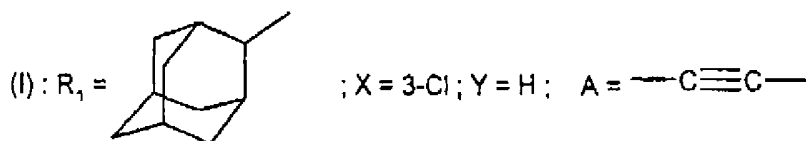
30 Tabulka 7



Př.	R_1	$T_{\text{tání}} \text{ } ^\circ\text{C}$ (sůl, hydrát)	Př.	R_1	$T_{\text{tání}} \text{ } ^\circ\text{C}$ (sůl, hydrát)
14		155 HCl	15		139 HCl 0, 3H ₂ O

Příklad 16

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



5

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 1M roztokem hydroxidu sodného v etheru za získání báze.

10 Pak se při teplotě -75°C přidá k 17,5 g [3-(4-brom-3-chlorfenyl)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°C . Dále se při -75°C přidá roztok 7,51 g adamantan-2-onu ve 100 ml diethyletheru a reakční směs se pak míchá 2 hodiny při -75°C .

15 Reakční směs se pak vytemperuje na teplotu místnosti a míchání pokračuje 1 hodinu. Reakční směs se pak hydrolyzuje a 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 dichlormethan:ethanol od 100:0 do 99:1 (objemově). Získaná sloučenina se přímo použije v následujícím kroku.

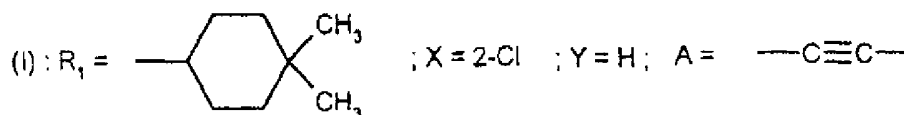
20

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°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°C , pak se nechá vychladnout 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 se oddělí filtrací a vysuší; teplota tání =

30

Příklad 17

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



35

Ke směsi 8,03 g cyklohexylethylprop-2-ynylaminu (sloučenina 4.1), 15 g [4-(4,4-dimethylcyklohexyl)-2-chlorfenyl]trifluormethansulfonátu (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.

40

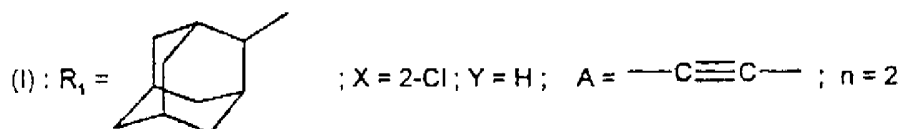
^1H NMR: 11 (s, 11H); 7.6–7.4 (m, 2H); 7.3 (d, 1H); 4.3 (s, 2H); 3.2 (m, 2H); 1.5 (m, 1H); 2.2–1.1 (m, 22H); 0.9 (d, 6H).

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

5

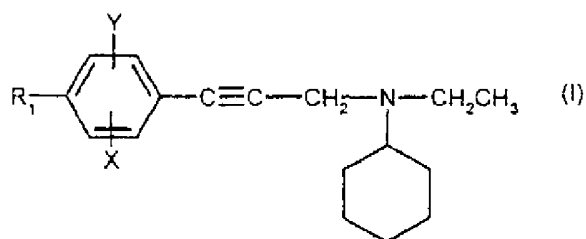
Příklad 18

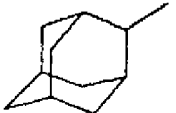
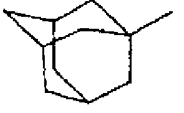
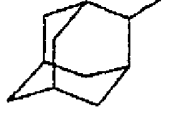
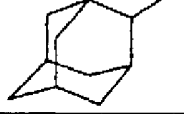
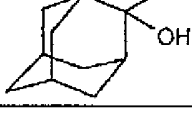
Hydrochlorid [4-(4-adamantan-2-yl-2-chlorfenyl)but-3-ynyl]cyklohexylethylaminu



10 ^1H 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, 6H).

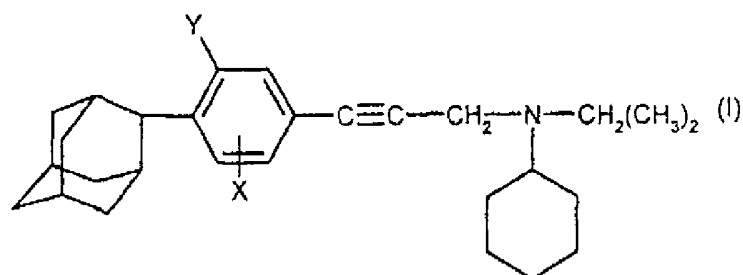
Tabulka 8



Slouč.	R_1	X	Y	teplota tání °C nebo ^1H 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 ₂ O
21		H	H	134
22		H	H	152 HCl
23 ^(a)		3-Cl	6-Cl	196 HCl
24		3-F	5-F	132 HCl
25		3-Cl	5-Cl	210 HCl

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

Tabulka 9

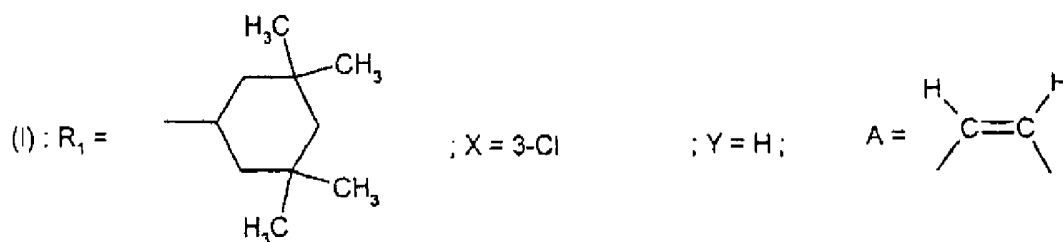


Slouč.	X	Y	Sůl	teplota tání °C nebo ¹ H NMR (sůl, hydrát)
26	H	H	HCl	10,3 (s, 1H); 7,4 (m, 4H); 4,3 (s, 2H); 3,8 (m, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,1-1,1 (m, 30H)
27	2-Cl	H	HCl	10,4 (s, 1H); 7,6 (d, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,4 (d, 1H); 4,4 (s, 2H); 3,8 (m, 1H); 3,4 (m, 1H); 2,9 (s, 1H); 2,4 (s, 2H); 2,1-1,2 (m, 28H)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

5

Příklad 29

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



10

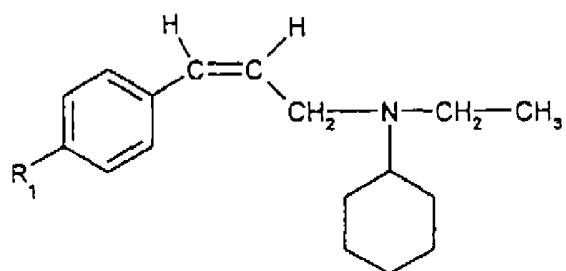
Směs 3 g sloučeniny z příkladu 3 a 50 ml petroletheru se hydrogenuje v inertní atmosféře za atmosférického tlaku v přítomnosti 3 ml cyklohexenu a 0,3 g palladia na uhlíčitanu vápenatém ošetřeného 3,5 % olova (Lindlarův katalyzátor). Reakční směs se filtruje přes křemelinu, rozpouštědla se odpaří a zbytek 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 H₂O).

15

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

20

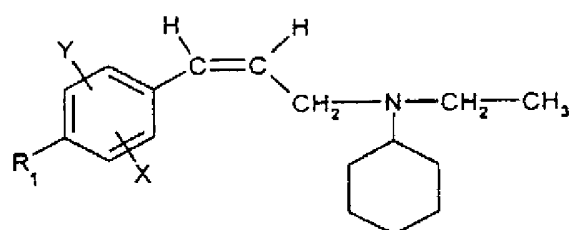
Tabulka 10



Slouč.	R ₁	teplota tání °C (sůl, hydrát)
30		170 HCl
31		182 HCl
32		138 HCl 0, 3H ₂ O
33		152
34		162 HCl

5

Tabulka 11



Slouč.	R ₁	X	Y	teplota tání °C (sůl, hydrát)
35		3-Cl	H	155 HCl
36		3-Cl	H	114 HCl 0, 5H ₂ O

Slouč.	R ₁	X	Y	teplota tání °C (sůl, hydrát)
37		3-Cl	H	144 HCl 0,3H ₂ O
38		3-Cl	H	105 HCl 1,1H ₂ O
39		3-Cl	H	108 HCl 0,6H ₂ O
40		3-Cl	H	138 HCl
41		3-Cl	H	160 HCl
42		3-Cl	H	70 HCl 0,7 H ₂ O
43		3-Cl	H	102 HCl 0,4 H ₂ O
44 ^(a)		3-Cl	5-Cl	188 HCl
45 ^(b)		3-Cl	H	161 HCl
46		2-Cl	H	195 HCl

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

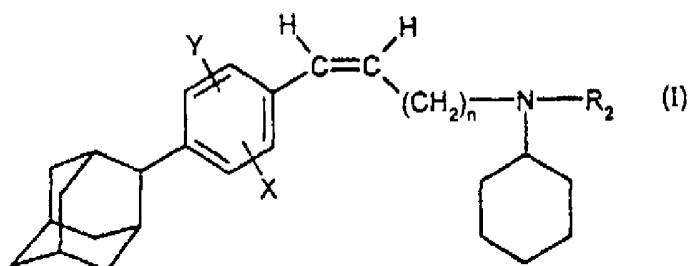
- 5 V 50 ml izopropanolu se rozpustí 1 g báze. Při 50 °C se ve 100 ml izopropanolu rozpustí 0,26 g fumarové kyseliny. Roztok obsahující výchozí látku se nalije do teplého roztoku fumarové kyseliny. Reakční směs se míchá 15 minut při teplotě místnosti a rozpouštědla se pak odpaří za sníženého tlaku. Získané 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)

5

Tabulka 12



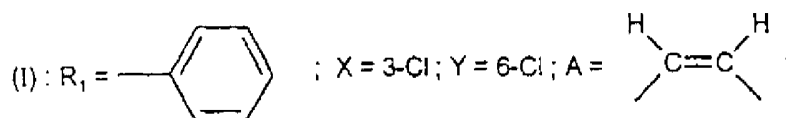
Slouč.	X	Y	N	R ₂	teplota tání °C (sůl, hydrát)
47	H	H	1	-CH(CH ₃) ₂	(a); HCl
48	3-Cl	H	1	-CH(CH ₃) ₂	HCl; 0,75 H ₂ O
49	3-Cl	5-Cl	1	-CH(CH ₃) ₂	226; HCl
50	2-Cl	H	1	-CH(CH ₃) ₂	162; HCl; H ₂ O
51 ^(b)	3-Cl	5-Cl	1	-CH ₃	204; HCl
52	3-Cl	5-Cl	2	-CH ₂ CH ₃	90; HCl; 0,2H ₂ O

(a) hmotnostní spektrum ES⁺: 392,4 (MH⁺); 251,3 a 135,3

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

Příklad 53

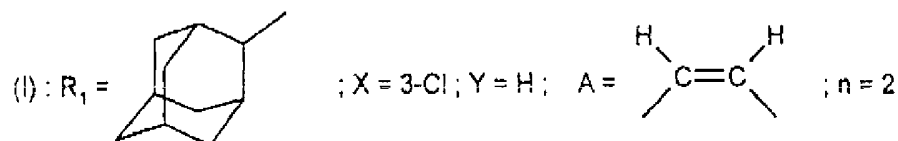
15 Hydrochlorid [(Z)-3-(2,6-dichlorbifeny-4-yl)propen-2-yl]cyklohexylethylaminu



teplota tání = 120 °C (HCl).

20 Příklad 54

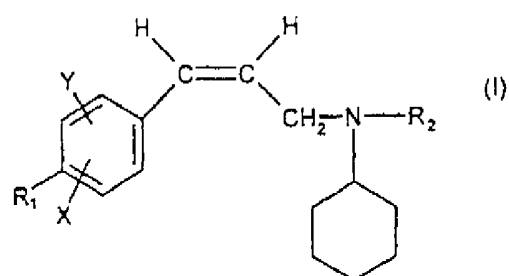
Hydrochlorid [(Z)-4-(4-adamantan-2-yl-3-chlorfenyl)but-3-ynyl]cyklohexylethylaminu



teplota tání = 178 °C (HCl).

25

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



Tabulka 13

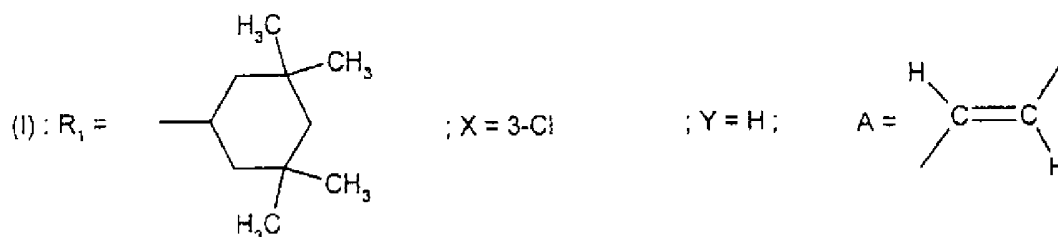
Příklad	X	Y	R ₁	R ₂	teplota tání °C (sůl, hydrát)
55	3-F	5-F		-C ₂ H ₅	182, HCl
56 ^(a)	3-OCH ₃	H		-C ₂ H ₅	lepidlo HOC(O)CF ₃
57	3-Cl	5-Cl		-C ₂ H ₅	210 HCl 0, 2H ₂ O
58	3-Cl	6-Cl		-C ₂ H ₅	165 HCl
59	3-Cl	H		-C ₂ H ₅	140 HCl
60 ^(b)	2-Cl	6-Cl		-C ₂ H ₅	174 HCl
61	H	H		-C ₂ H ₅	142 HCl
62	2-Cl	H		-C ₂ H ₅	208 HCl
63	3-Cl	5-Cl		H	152 HCl

^(a) jako výchozí látka se použije 4-brom-3-methoxyfenol (J. Am. Chem. Soc. 1926, 48, 3129)

^(b) jako výchozí látka se použije 4-brom-2,6-dichlorfenol (J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 2125-2126)

Příklad 64

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

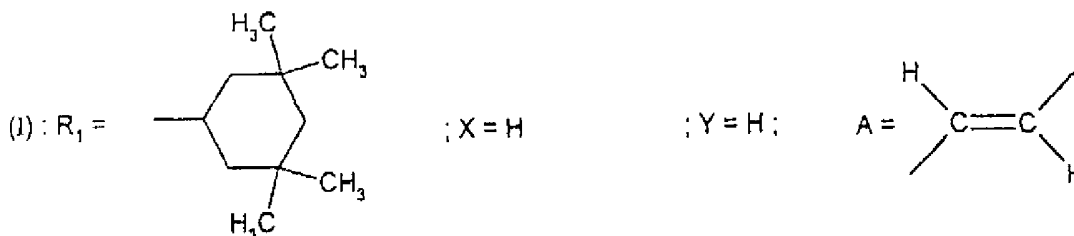


10 K roztoku 4 g sloučeniny z příkladu 4 ve 40 ml toluenu se po kapkách v inertní atmosféře přidá 24,3 ml 1M roztoku diizobutylaluminiumhydridu (DIBAL.H) v toluenu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 40 °C a pak se nalije do směsi voda/led a pH se upraví na 7 pomocí hydroxidu sodného. Výsledná směs se extrahuje dichlormethanem, fáze se oddělí a organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se převede do diethyletheru a zavádí se chlorovodík. Získaná sraženina se odstraní filtrací a vysuší; teplota tání produktu = 169 °C (HCl-0,2 H₂O).

15 Postupem popsaným v příkladu 64 se připraví i sloučeniny příkladů 65 až 67 níže.

Příklad 65

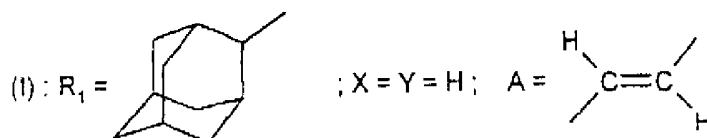
20 Hydrochlorid {(E)-3-[9-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenyl]propen-2-yl}cyklohexylethylaminu



teplota tání = 200 °C (HCl).

Příklad 66

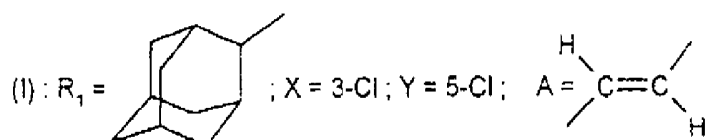
25 Hydrochlorid {(E)-3-[4-(2-adamantyl)fenyl]propen-2-yl}cyklohexylethylaminu



teplota tání = 200 °C (HCl)

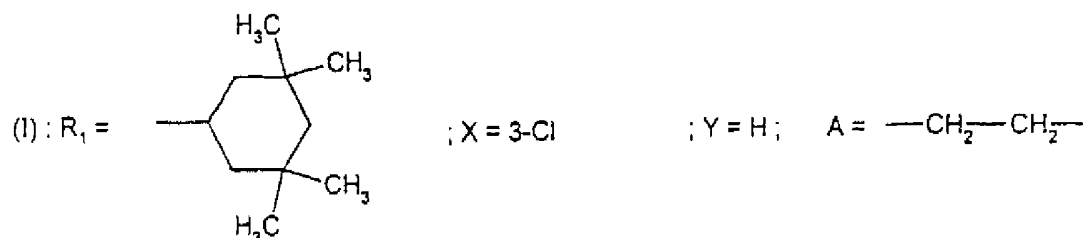
30 Příklad 67

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


$$\text{teplota tání} = 224\text{ }^{\circ}\text{C (HCl)}$$

5 Příklad 68

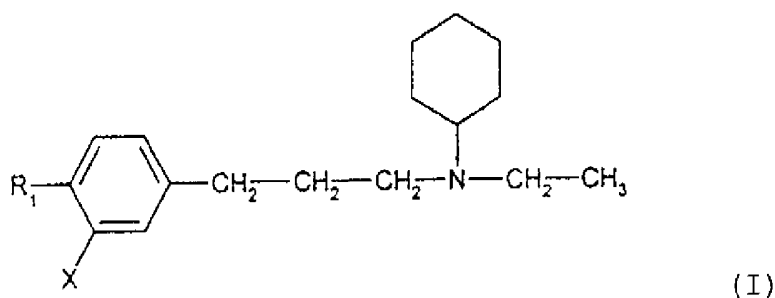
Hydrochlorid 3-[3-chlor-4-(3,3,5,5-tetramethylcyklohexyl)fenyl]propyl}cyklohexyethylaminu



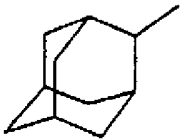
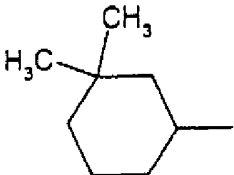
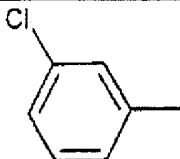
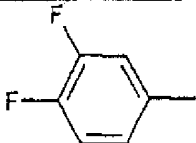
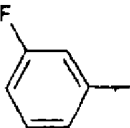
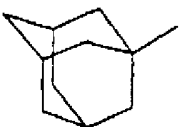
Směs 4 g sloučeniny z příkladu 3 a 50 ml ethanolu se hydrogenuje v přítomnosti 0,4 g 10% palladia na uhlí. Reakční směs se filtruje, filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí 97:3 (objemově) toluen:ethanol směs. Získaný olejovitý zbytek se převede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

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

Tabulka 14

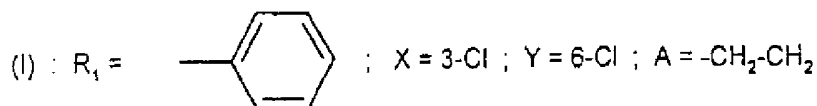


Příklad	R ₁	X	teplota tání °C (sůl, hydrát)
69		H	170 HCl 0,2H ₂ O

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

Příklad 77

- 5 Hydrochlorid [3-(2,6-dichlorfenyl-4-yl)propyl]cyklohexylethylaminu

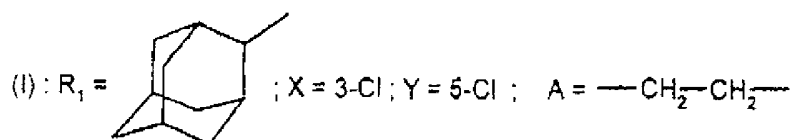


teplota tání = 128 °C (HCl)

Příklad 78

10

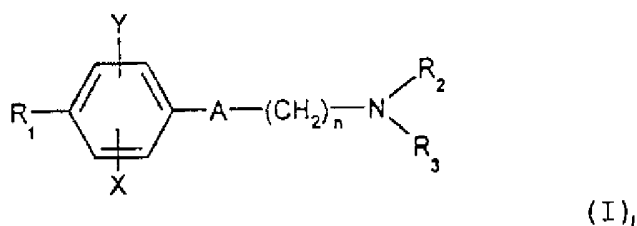
- Hydrochlorid {3-[4-(2-adamantyl)-3,5-dichlorfenyl]propyl}cyklohexylethylaminu



teplota tání = 220 °C (HCl)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Benzenové deriváty obecného vzorce 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_1 je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem fluoru nebo chloru nebo methoxyskupinu; 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_1 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. Benzenové deriváty podle nároku 1 obecného vzorce 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_1 je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou skupinou; fenylová skupina monosubstituovaná nebo disubstituovaná atomem fluoru nebo chloru nebo methoxyskupinu; 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_1 fenylová skupina, rozumí se, že v tomto případě X a Y nejsou atomy vodíku;

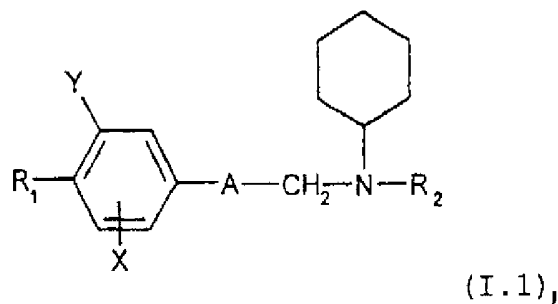
R_2 je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná trifluormethylovou skupinou;

R_3 je cykloalkylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku;

5

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

3. Benzenové deriváty podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I.1



10

kde

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

X je atom vodíku nebo chloru;

15

Y je atom vodíku nebo atom chloru;

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

20

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.

25

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

30

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

6. Benzenové deriváty 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.

35

7. Benzenové deriváty podle nároku 1 vybrané ze skupiny, kterou tvoří:

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

40

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

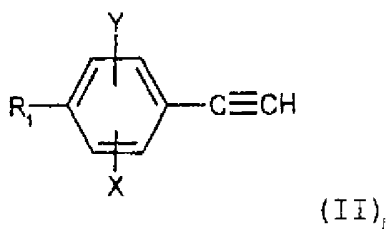
{(Z)-3-[4-(4,4-dimethylcyklohexyl)-2-chlorfenyl]propen-2-yl} cyklohexylethylamin;

[(Z)-3-(4-adamantan-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 jejich soli s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solváty a hydráty.

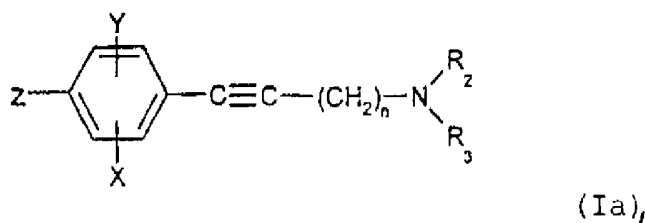
8. Benzenový derivát podle nároku 7, kterým je [(Z)-3-(4-Adamantan-2-yl 3,5-dichlorfenyl)propen-2-yl]cyklohexylethylamin a jeho soli s farmaceuticky upotřebitelnými kyselinami a jejich solváty a hydráty.

9. Způsob přípravy benzenových derivátů podle nároku 1, kde A je $-C\equiv C-$ skupina, **vyznačující se tím**, že:
a) buď, pokud $n = 1$, se provede Mannichova reakce mezi fenylacetylenovým derivátem vzorce II



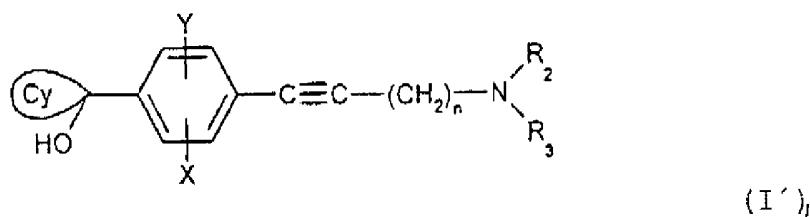
kde R_1 , X a Y jsou definovány u vzorce I, formaldehydem a aminem HNR_2R_3 , kde R_2 a R_3 jsou definovány stejně jako u vzorce I;

- b) nebo se provede Suzukiho reakce mezi sloučeninou vzorce Ia



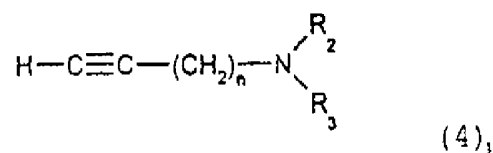
- kde X, Y, n, R_2 a R_3 jsou definovány u vzorce I a Z je atom bromu, jodu nebo je to trifluormethansulfonátová skupina, derivátem boru vzorce $R_1-B(OR)_2$, kde R je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo arylová skupina, v přítomnosti báze a kovového katalyzátoru;

- c) nebo, pokud R_1 je cyklohexylová skupina monosubstituovaná, disubstituovaná, trisubstituovaná nebo tetrasubstituovaná methylovou 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 odpovídající skupině R_1 reprezentovaným vzorcem v přítomnosti báze za získání meziproduktu vzorce I'

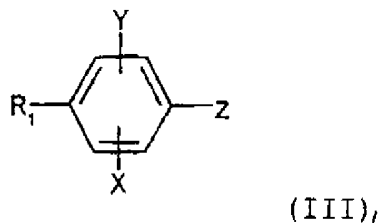


- kde X, Y, n, R_2 a R_3 jsou definovány u vzorce I; a uvedená sloučenina vzorce I' se pak redukuje za selektivních podmínek;

- d) nebo se provede kondenzace mezi aminem vzorce 4



kde n, R₂ a R₃ jsou definovány u vzorce I, a sloučeninou vzorce III



5 kde R₁, X a Y jsou definovány u vzorce I a Z je atom bromu nebo jodu nebo trifluormethylsulfonátová skupina.

10 **10.** Způsob přípravy benzenových derivátů podle nároku 1 obecného vzorce I, kde A je skupina $-\text{CH}=\text{CH}-$, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se provede hydrogenace nascentním vodíkem nebo v přítomnosti cyklohexenu, sloučeniny vzorce I, kde A je acetylenová skupina $-\text{C}\equiv\text{C}-$, za účelem přípravy ethylenové sloučeniny I ve formě směsi Z a E izomerů, nebo se tato hydrogenace provede v přítomnosti kovového katalyzátoru na nosiči za účelem přípravy ethylenové sloučeniny I v konfiguraci Z, nebo se alternativně sloučenina vzorce I, kde A je acetylenová skupina $-\text{C}\equiv\text{C}-$, nechá reagovat s hydridem kovu za účelem přípravy ethylenové sloučeniny vzorce I v konfiguraci E.

15 **11.** Způsob přípravy benzenových derivátů podle nároku 1 obecného vzorce I, kde A je skupina $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se provede hydrogenace sloučeniny vzorce I, kde A je skupina $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo skupina $-\text{C}\equiv\text{C}-$.

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

25 **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.

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

35

Konec dokumentu