

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 626

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998 - 2775

(22) Přihlášeno: 05.03.1997

(30) Právo přednosti:

08.03.1996	JP	1996/51491
12.07.1996	JP	1996/183667
13.02.1997	JP	1997/29185

(40) Zveřejněno: 16.12.1998

(Věstník č. 12/1998)

(47) Uděleno: 18.02.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.04.2003
(Věstník č. 4/2003)

(86) PCT číslo: PCT/JP97/00677

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 97/032871

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 491/04	A 61 P 15/00
C 07 D 317/70	A 61 P 5/00
C 07 D 265/34	A 61 P 25/28
C 07 D 263/58	A 61 P 25/24
C 07 D 307/93	A 61 P 15/16
C 07 D 311/94	A 61 P 15/18
A 61 K 31/40	
A 61 K 31/35	

//(C 07 D 491/04, C 07 D 311:00, C 07 D 209:00)

(73) Majitel patentu:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Osaka-shi, JP;

(72) Původce vynálezu:

Ohkawa Shigenori, Takatsuki-shi, JP;
Uchikawa Osamu, Kobe-shi, JP;
Fukatsu Kohji, Kobe-shi, JP;
Miyamoto Masaomi, Takarazuka-shi, JP;

(74) Zástupce:

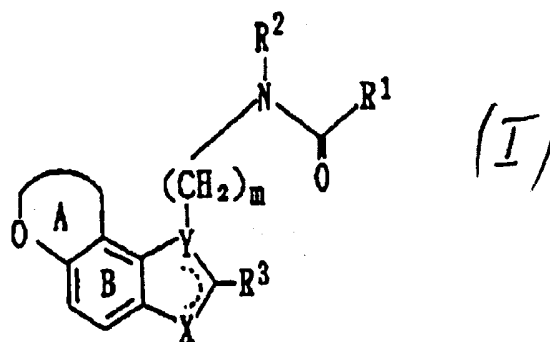
Nowaková Naděžda RNDr. CSc., Neústupného 1832/22, Praha 5, 15500;

(54) Název vynálezu:

Tricyklické sloučeniny, způsob výroby a použití

(57) Anotace:

Sloučenina obecného vzorce I, v němž R¹ znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, aminovou nebo heterocyklickou skupinu, R² znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, R³ znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo heterocyklickou skupinu, X znamená skupinu CHR⁴, NR⁴, atom kyslíku nebo atom síry, kde R⁴ znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, Y znamená atom uhlíku, skupinu CH nebo atom dusíku, kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 7-členný kruh, kruh B znamená popřípadě substituovaný benzenový kruh a m znamená číslo 1 až 4, nebo její sůl, způsob její výroby, meziprodukt pro její výrobu a farmaceutický prostředek, který ji obsahuje, pro léčení onemocnění souvisejících s působením melatoninu u savců, zvláště pak pro léčení poruch endokrinní soustavy a nervové soustavy.



Tricyklické sloučeniny, způsob výroby a použití

Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká tricyklické sloučeniny s vynikající vazebnou afinitou na melatoninový receptor, způsobu její výroby a jejího použití.

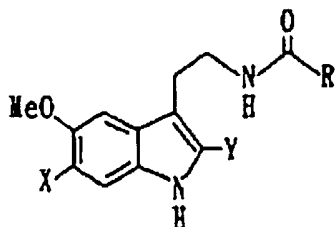
10 Dosavadní stav techniky

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamin) je hormon syntetizovaný a sekretovaný hlavně v epifyze, jehož množství stoupá v prostředí tmy a klesá v prostředí světla. Melatonin vykazuje potlačování na pigmentové buňky a samičí žlázy a působí jako synchronní faktor biologických hodin, přičemž se účastní přenosu fotoperiodického kódu. Očekává se tedy, že melatonin bude používán pro léčení onemocnění souvisejících s aktivitou melatoninu, jako jsou poruchy reprodukce a endokrinní poruchy, poruchy rytmu spánku-probuzení, syndrom pásmové nemoci a různé poruchy související se stárnutím atd.

20 Nedávno bylo popsáno, že produkce melatoninu by mohla nastavit hodiny tělesného stárnutí [viz Ann. N. Y. Acad. Sci. 719, 456 až 460 (1994)]. Jak však bylo dříve popsáno, melatonin je snadno metabolizován metabolickými enzymy in vivo [viz Clinical Examinations 38(11), 282 až 284 (1994)]. Nelze tedy říci, že melatonin je vhodný jako farmaceutická látka.

25 Jsou známy různé agonisté a antagonisté melatoninu, jako jsou ty, které jsou uvedeny níže:

1) Evropská patentová přihláška A 578 620 popisuje sloučeniny obecného vzorce



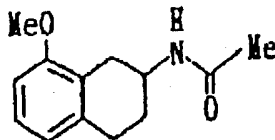
X=H, Y=Br, R=Me

X=H, Y=I, R=Me

X=Cl, Y=H, R=Me

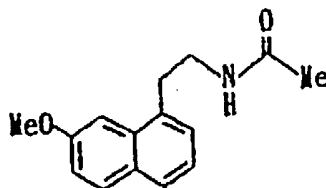
X=H, Y-CH₃, R=cyklo-
=propylová skupina.

2) Evropská patentová přihláška A 420 064 popisuje sloučeninu vzorce

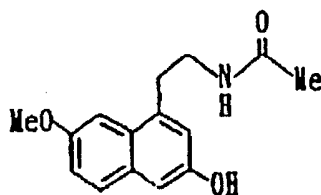


30

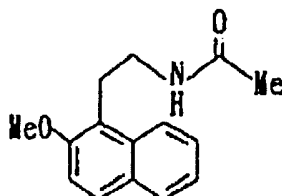
3) Evropská patentová přihláška A 447 285 popisuje sloučeninu vzorce



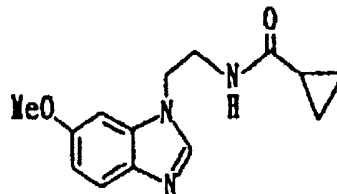
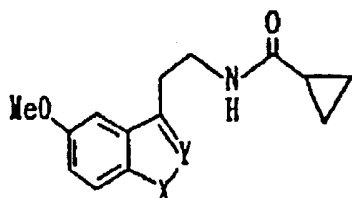
- 4) Evropská patentová přihláška A 662 471 popisuje sloučeninu vzorce



- 5) Evropská patentová přihláška A 591 057 popisuje sloučeninu



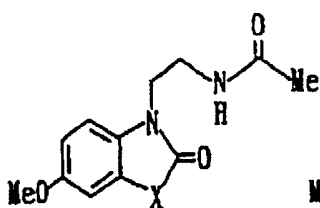
- 6) Evropská patentová přihláška A 527 687 popisuje sloučeniny obecného vzorce



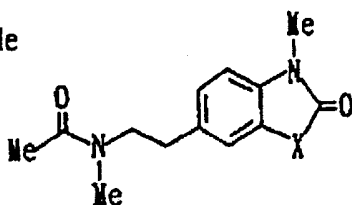
X=S, O, Y=CH

X=O, NH, Y=N

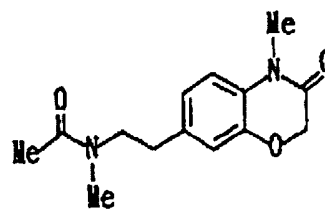
- 7) Evropská patentová přihláška A 506 539 popisuje sloučeniny obecného vzorce



X=O, S

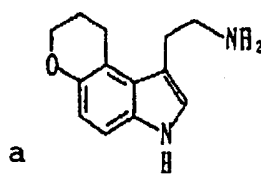
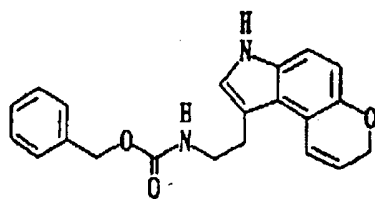


X=O, S



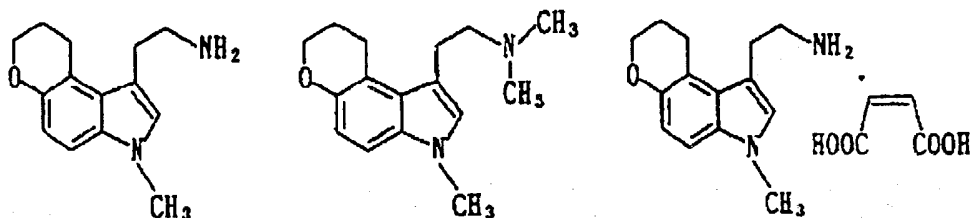
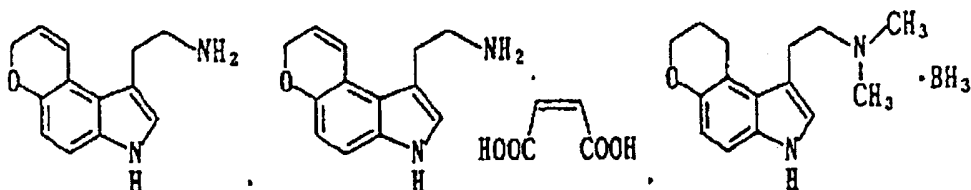
Jsou známy tricyklické polycyklické sloučeniny nebo polycyklické sloučeniny s více kruhy s cyklickou etherovou skupinou, jako jsou ty, které jsou uvedeny níže.

1) Sloučeniny vzorců



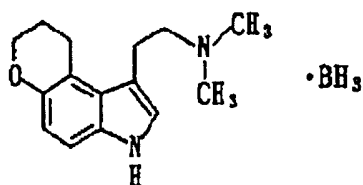
jsou popsány v Tetrahedron Lett. 36, 7019 (1995).

5 2) Sloučeniny vzorců

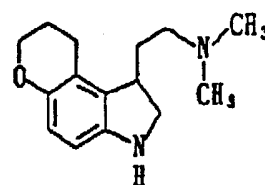


jsou popsány v J. Med. Chem. 35, 3625 (1992).

3) Sloučeniny vzorců



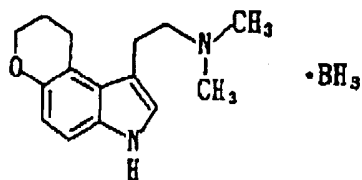
a



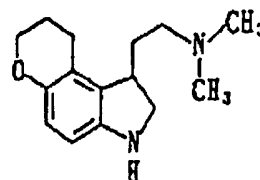
10

jsou popsány v Tetrahedron 48, 1039 (1992).

4) Sloučeniny vzorců

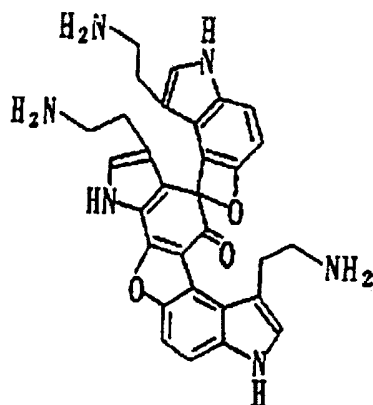


a



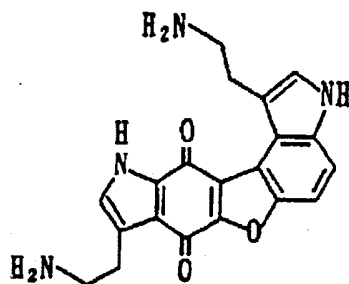
15 jsou popsány v Tetrahedron Lett. 32, 3345 (1991).

5) Sloučenina vzorce



je popsána v Bioorg. Chem. 18, 291 (1990).

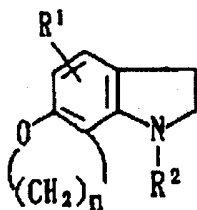
5 6) Sloučenina vzorce



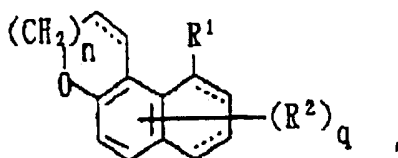
je popsána v J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem. 278, 249 (1990).

10 Neexistuje však žádná zpráva týkající se vzájemného vztahu mezi těmito sloučeninami a melatoninovými receptory.

Jako tricyklické sloučeniny s afinitou na melatoninový receptor jsou známy sloučeniny obecného vzorce



15 v němž R^1 znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R_2 znamená skupinu obecného vzorce $-\text{CH}^3\text{R}^4(\text{CH}_2)_p\text{NR}^5\text{COR}^6$ (ve kterém R^3 , R^4 a R^5 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každá znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R^6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku), n znamená číslo od 2 do 4 a p znamená číslo od 1 do 4 (spis
20 WO-A-9517405), a sloučeniny obecného vzorce



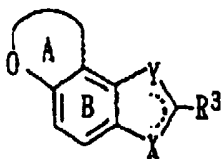
- v němž R^1 znamená skupinu obecného vzorce $-CR^3R^4(CH_2)_pNR^5COR^6$ (ve kterém R^3 , R^4 a R^5 znamenají stejnou nebo různou skupinu a každá znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R^6 znamená alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku skupinu nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku), R^2 znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu OR^7 nebo CO_2R^7 (v nichž R^7 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku) s tím, že jestliže q znamená číslo 2, každá ze skupin R^2 znamená stejnou nebo různou skupinu a každá znamená atom vodíku, atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu OR^7 nebo skupinu CO_2R^7 , n znamená číslo 0 až 2, p znamená číslo 1 až 4 a q znamená číslo 1 nebo 2 (spis WO-A-9529173).

- Očekává se, že agonisté melatoninu, kteří mají jiné struktury než melatonin a vynikající vazebnou afinitu na melatoninový receptor, vynikající intracerebrální mobilitu a vynikající metabolickou stabilitu, budou účinnější jako farmaceutické léčivo než melatonin.

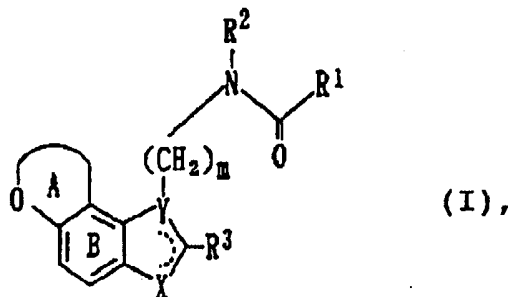
- V současné době není známa žádná sloučenina, která by byla plně uspokojivá, pokud jde o její aktivitu na receptor melatoninu, její metabolickou stabilitu a intracerebrální mobilitu. Je tedy vážně žádoucí vyvinout takové sloučeniny, které se liší od shora uvedených známých sloučenin v pojmech jejich chemické struktury, které mají vynikající agonistickou nebo antagonistickou aktivitu na receptor melatoninu a které jsou proto plně uspokojivé pro použití v lékařství jako farmaceutické prostředky.

Podstata vynálezu

- Předložený vynález se týká nové sloučeniny, která se vyznačuje tím, že má R^1CO -aminoalkylen(s 1 až 4 atomy uhlíku)ovou skupinu (v níž R^1 znamená jako zde dále uvedeno) na skupině Y části základního skeletu obecného vzorce



- v němž všechny symboly znamenají jak zde dále uvedeno, a která znamená sloučeninu obecného vzorce I



- v němž R^1 znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou aminovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

R^2 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu,

R^3 znamená atom vodíku, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu,

X znamená skupinu CHR^4 , NR^4 , atom kyslíku nebo atom síry, kde R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu,

Y znamená atom uhlíku, skupinu CH nebo atom dusíku s tím, že jestliže X znamená skupinu CH_2 , Y znamená atom uhlíku nebo skupinu CH,

..... znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

kruh A znamená popřípadě substituovaný 5– až 7–členný heterocyklický kruh obsahující atom kyslíku,

kruh B znamená popřípadě substituovaný benzenový kruh a

m znamená číslo 1 až 4,

nebo její sůl [zde dále označována jako sloučenina obecného vzorce I], která má nečekaně dobrou vazebnou afinitu na receptor melatoninu jako agonista melatoninu a je tedy dostatečně uspokojivá pro použití v lékařství jako farmaceutické prostředky.

Předložený vynález poskytuje:

- 1) sloučeninu obecného vzorce I,
- 2) sloučeninu podle předchozího odstavce ad 1), v němž R^1 znamená

i) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny,

ii) aminovou skupinu, která může být substituována 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku, každá z nich může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylo-

vé skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, nebo

iii) 5– až 14–člennou heterocyklickou skupinu, která vedle atomů uhlíku obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, přičemž tato skupina může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, aralkylové skupiny se 7 až 11 atomy uhlíku, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkoxy-
 skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, formylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, karboxylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, aralkyloxy(se 7 až 11 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, oxoskupiny, amidinové skupiny, iminové skupiny, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminové skupiny, 3– až 6–členné cyklické aminové skupiny, alkylendioxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxylové skupiny, nitroskupiny, kyanové skupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfinové skupiny, fosfonové skupiny, sulfamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)thioskupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)thioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny a aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny,

R² znamená i) atom vodíku nebo ii) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny,

R³ znamená i) atom halogenu, ii) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, nebo iii) 5– až 14–člennou heterocyklickou skupinu, která vedle atomů uhlíku obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, přičemž tato skupina může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku,

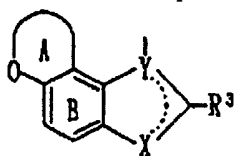
alkynylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, aralkylové skupiny se 7 až 11 atomy uhlíku, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxy skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, formylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-
 5 karbonylové skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, aryl-
 (se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, karboxylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy
 uhlíku)karbonylové skupiny, aralkyloxy(se 7 až 11 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karba-
 moylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, oxoskupiny,
 amidinové skupiny, iminové skupiny, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)-
 10 aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminové skupiny, 3- až 6-členné cyklické
 aminové skupiny, alkylendioxy skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxylové skupiny, nitroskupi-
 ny, kyanové skupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfinové skupiny, fosfonové skupiny,
 sulfamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6
 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)thioskupiny, aryl(se 6 až 10
 15 atomy uhlíku)thioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy
 uhlíku)sulfinylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny a aryl(se 6 až 10
 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny,

R^1 znamená i) atom vodíku nebo ii) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou
 20 skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinyllovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou
 skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být
 substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z tomu halogenu,
 nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1
 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6
 25 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové
 skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-
 karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové
 skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-
 karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-
 30 karbonylaminové skupiny,

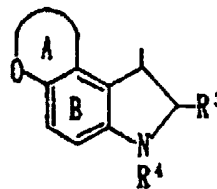
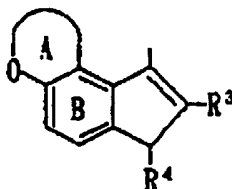
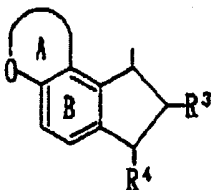
kruh A znamená 5- až 7-člennou heterocyklickou skupinu, která popřípadě obsahuje, kromě
 atomů uhlíku a atomu kyslíku, 1 až 3 heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku
 a atomu síry, tato skupina může být substituována 1 až 4 substituenty, které jsou vybrány ze
 35 skupiny sestávající z i) alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6
 atomy uhlíku, alkinyllové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy
 uhlíku nebo arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5
 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny,
 hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,
 40 alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-
 aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl-
 (s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny,
 karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6
 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny,
 45 arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxy skupiny a popřípadě
 halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, ii) atomu halogenu, iii)
 alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, iv) aryloxy skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, v) formylové
 skupiny, vi) alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, vii) aryl(se 6 až 10 atomy
 uhlíku)karbonylové skupiny, viii) formyloxyskupiny, ix) alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyl-
 50 oxy skupiny, x) aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, xi) karboxylové skupiny, xii)
 alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, xiii) aralkyloxy(se 7 až 11 atomy uhlíku)-
 karbonylové skupiny, xiv) karbamoylové skupiny, xv) popřípadě halogenované alkylové skupiny
 s 1 až 4 atomy uhlíku, xvi) oxoskupiny, xvii) amidinové skupiny, xviii) iminové skupiny, xix)
 aminové skupiny, xx) monoalkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminové skupiny, xxi) dialkyl(s 1 až 4
 55 atomy uhlíku)aminové skupiny, xxii) 3- až 6-členné cyklické aminové skupiny, xxiii) alkylen-

- dioxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, xxiv) hydroxylové skupiny, xxv) nitroskupiny, xxvi) kyanové skupiny, xxvii) merkaptoskupiny, xxviii) sulfoskupiny, xxix) sulfinové skupiny, xxx) fosfonové skupiny, xxxi) sulfamoylové skupiny, xxxii) monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-sulfamoylové skupiny, xxxiii) dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, xxxiv) alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)thioskupiny, xxxv) aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)thioskupiny, xxxvi) alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, xxxvii) aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, xxxviii) alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny a xxxix) aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny, a
- 10 kruh B znamená benzenový kruh, který může být substituován 1 nebo 2 substituenty, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z i) atomu halogenu, ii) alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku nebo arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu
- 15 halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, iii) aminové skupiny, která může být substituována 1 nebo 2 substituenty, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě
- 35 halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, iv) alkanoylaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, v) alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě
- 40 uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, nebo vi) alkylendioxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku,
- 45

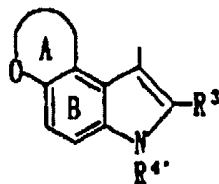
3) sloučeninu podle bodu 1), v němž



znamená

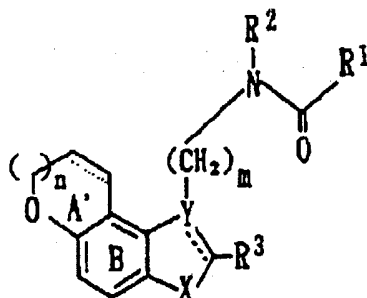


nebo



kde R^4 znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu a další symboly znamenají jak shora uvedeno,

4) sloučeninu podle bodu 1, která znamená sloučeninu obecného vzorce II



(II),

v němž kruh A' znamená popřípadě substituovaný heterocyklický kruh obsahující atom kyslíku,

n znamená číslo 0 až 2,

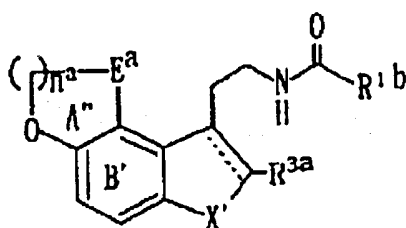
--- a mají stejný nebo různý význam a každý z nich znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu

a ostatní symboly znamenají jak uvedeno v bodu 1.

5) sloučeninu podle bodu 1, v němž R^1 znamená i) popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, ii) popřípadě substituovanou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, iii) popřípadě substituovanou alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, iv) popřípadě substituovanou arylou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, v) popřípadě substituovanou mono- nebo di-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminovou skupinu, vi) popřípadě substituovanou aryl(se 6 až 14 atomy uhlíku)aminovou skupinu nebo vii) popřípadě substituovanou 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje atom dusíku,

6) sloučeninu podle bodu 1, v němž R^1 znamená popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

- 7) sloučeninu podle bodu 1, v němž R^2 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- 5 8) sloučeninu podle bodu 1, v němž R^2 znamená atom vodíku,
- 9) sloučeninu podle bodu 1, v němž R^3 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu,
- 10 10) sloučeninu podle bodu 1, v němž R^3 znamená atom vodíku,
- 11) sloučeninu podle bodu 1, v němž R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- 15 12) sloučeninu podle bodu 1, v němž X znamená skupinu CHR^4 ,
- 13) sloučeninu podle bodu 1, v němž X znamená skupinu CHR^4 a
- 14) sloučeninu podle bodu 13, v němž X znamená skupinu CH_2 ,
- 20 15) sloučeninu podle bodu 1, v němž X znamená skupinu NR^4 ,
- 16) sloučeninu podle bodu 1, v němž Y znamená atom uhlíku nebo skupinu CH ,
- 25 17) sloučeninu podle bodu 1, v němž Y znamená skupinu CH ,
- 18) sloučeninu podle bodu 1, v němž m znamená číslo 2,
- 19) sloučeninu podle bodu 1, v němž kruh A znamená tetrahydrofuranový kruh,
- 30 20) sloučeninu podle bodu 1, v němž kruh A není substituován,
- 21) sloučeninu podle bodu 1, v němž kruh B není substituován,
- 35 22) sloučeninu podle bodu 4, v němž n znamená číslo 0 nebo 1,
- 23) sloučeninu podle bodu 1, kterou je sloučenina obecného vzorce I'



(I'),

- 40 v němž R^{1b} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- X' znamená skupinu CH_2 , NH nebo NCHO,
- znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,
- 45 R^{3a} znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu,
- E^a znamená skupinu CH_2CH_2 , $CH=CH$, CH_2O , $CH=N$, CONH nebo CH_2NH ,

n^a znamená číslo 0 nebo 1,

5 kruh A'' znamená 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh obsahující atom kyslíku, který může být substituován 1 nebo 2 alkylovými skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanými hydroxylovou skupinou, a

kruh B' znamená benzenový kruh, který může být substituován atomem halogenu,

10 24) sloučeninu podle bodu 23, v němž znamená jednoduchou vazbu a X' znamená skupinu NH,

15 25) sloučeninu podle bodu 1, kterou je (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,

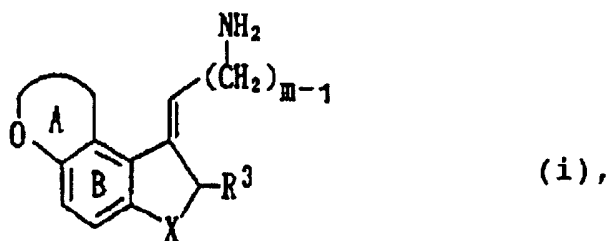
26) sloučeninu podle bodu 1, kterou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)-ethyl]propionamid,

20 27) sloučeninu podle bodu 1, kterou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)-ethyl]butyramid,

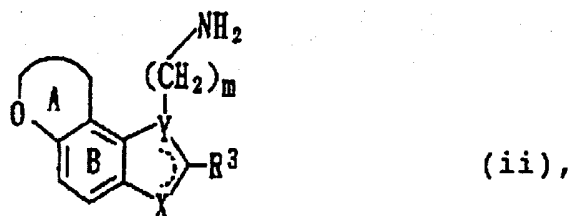
28) sloučeninu podle bodu 1, kterou je N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,

25 29) sloučeninu podle bodu 1, kterou je N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid,

30) způsob výroby sloučeniny podle bodu 1, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce i



30 v němž všechny symboly znamenají jak uvedeno v bodu 1, nebo obecného vzorce ii

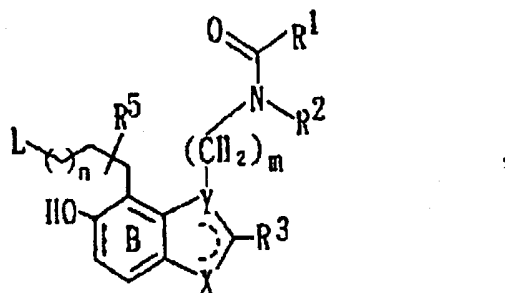


v němž všechny symboly znamenají jak shora uvedeno, nebo její soli, se sloučeninou obecného vzorce

35 $R^1\text{COOH},$

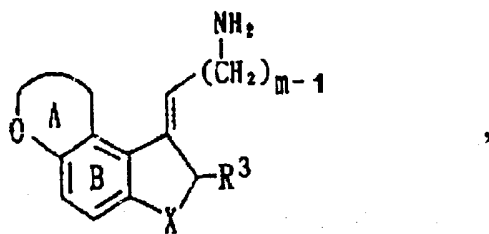
v němž R^1 znamená jak shora uvedeno, nebo její soli nebo jejím reaktivním derivátem, a jestliže je to nutné, výsledná sloučenina se podrobí redukci a/nebo alkylaci,

31) způsob výroby sloučeniny podle bodu 4, podle kterého se sloučenina obecného vzorce



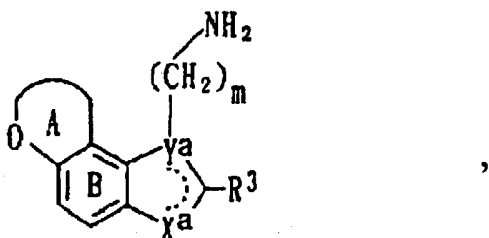
v němž R^5 znamená atom vodíku, atom halogenu, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou alkokyskupinu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, kyano-
 5 vou skupinu nebo popřípadě substituovanou aminovou skupinu, L znamená odcházející skupinu a ostatní symboly znamenají jak shora uvedeno, nebo její sůl podrobí cyklizaci, a jestliže je to nutné, výsledná sloučenina se podrobí redukci,

10 32) sloučeninu obecného vzorce



v němž symboly znamenají jak shora uvedeno, nebo její sůl,

33) sloučeninu obecného vzorce



15

v němž X^a znamená skupinu CHR^{4a} , NR^{4a} , atom kyslíku nebo atom síry, kde R^{4a} znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, Y^a znamená atom uhlíku, skupinu CH nebo atom dusíku s tím, že jestliže X^a znamená skupinu NH, Y^a znamená skupinu CH nebo atom dusíku, a další symboly znamenají jak shora uvedeno, nebo její sůl,

20

34) farmaceutický prostředek, který obsahuje sloučeninu podle shora uvedeného bodu 1,

35) prostředek podle shora uvedeného bodu 34, který má vazebnou afinitu na melatoninový
 25 receptor,

25

36) prostředek podle bodu 35, který je regulačním činidlem srdečního rytmu,

37) prostředek podle bodu 35, který je regulačním činidlem rytmu spánků-bdění,

38) prostředek podle bodu 35, který je regulačním činidlem syndromu změny časové zóny, a

39) prostředek podle bodu 35, který je terapeutickým činidlem pro poruchy spánku.

5

„Uhlovodíková skupina“ v „případně substituované uhlovodíkové skupině“, jak se na ní odkazuje v tomto vynálezu, zahrnuje například alifatickou uhlovodíkovou skupinu, monocyklickou nasycenou uhlovodíkovou skupinu, aromatickou uhlovodíkovou skupinu atd., s výhodou s 1 až 16 atomy uhlíku. Konkrétně zahrnuje například alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, arylovou skupinu atd.

10

„Alkylová skupina“ znamená například s výhodou nižší alkylovou skupinu. Obecně zahrnuje alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová, hexylová skupina atd.

15

„Alkenylová skupina“ znamená například s výhodou nižší alkenylovou skupinu. Obecně zahrnuje alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je vinylová, 1-propenylová, allylová, izopropenylová, butenylová, izobutenylová skupina atd.

20

„Alkinylová skupina“ znamená například s výhodou nižší alkinylovou skupinu. Obecně zahrnuje alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je ethinylová, propargylová, 1-propinylová skupina atd.

25

„Cykloalkylová skupina“ znamená například s výhodou nižší cykloalkylovou skupinu. Obecně zahrnuje cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová skupina atd.

30

„Arylová skupina“ znamená s výhodou arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, mezi něž patří například fenylová, 1-naftylová, 2-naftylová, bifenylylová, 2-anthrylová skupina atd. Z nich se obvykle používá fenylová skupina.

35

Mezi substituenty „uhlovodíkové skupiny“ „popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny“ patří například atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu atd.), nitroskupina, kyano- skupina, hydroxylová skupina, popřípadě halogenovaná nižší alkylová skupina (např. popřípadě halogenovaná alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, chlormethylová, difluormethylová, trichlormethylová, trifluormethylová, ethylová, 2-bromethylová, 2,2,2-trifluorethylová, pentafluorethylová, propylová, 3,3,3-trifluorpropylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek. butylová, terc. butylová, 4,4,4-trifluorbutylová, pentylová, izopentylová, neopentylová, 5,5,5-trifluorpentylová, hexylová, 6,6,6-trifluorhexylová skupina atd.), nižší alkoxy skupina (např. alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, izopropoxy skupina, butoxy skupina, izobutoxy skupina, pentyloxy skupina, hexyloxy skupina atd.), aminová skupina, mono-nižší alkylaminová skupina (např. monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminová skupina, jako je methylaminová skupina, ethylaminová skupina atd.), di-nižší alkylaminová skupina (např. di-nižší alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminová skupina, jako je dimethylaminová skupina, diethylaminová skupina atd.), karboxylová skupina, nižší alkylkarbonylová skupina (např. alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylová skupina, jako je acetylová skupina, propionylová skupina atd.), nižší alkoxykarbonylová skupina (např. alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina, jako je methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, propoxykarbonylová skupina, butoxykarbonylová skupina atd.), karbamoylová skupina, mono-nižší alkylkarbamoylová skupina (např. monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbamoylová skupina, jako je methylkarbamoylová skupina, ethylkarbamoylová skupina atd.), di-nižší alkylkarbamoylová skupina (např. dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylová skupina, jako je dimethylkarbamoylová skupina, diethylkarbamoylová skupina atd.), arylkarbamoylová skupina (např. aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-karbamoylová skupina, jako je fenylkarbamoylová skupina, naftylkarbamoylová skupina atd.), arylová

55

skupina (např. arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylová skupina, naftylová skupina atd.), aryloxyskupina (např. aryloxyskupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenyloxy-skupina, naftyloxyskupina atd.), popřípadě halogenovaná nižší alkylkarbonylaminová skupina (např. popřípadě halogenovaná alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminová skupina, jako je
 5 acetylaminová skupina, trifluoracetylaminová skupina atd.), oxoskupina atd. „Uhlovodíková skupina“ „případně substituované uhlovodíkové skupiny“ může mít 1 až 5, s výhodou 1 až 3 substituenty, které jsou vybrány ze shora uvedených substituentů, ve kterýchkoliv substituovatelných polohách této skupiny. Jestliže počet substituentů je dva nebo více, každý z těchto substituentů může být stejný nebo rozdílný.

10 „Heterocyklická skupina“ v „případně substituované heterocyklické skupině“, jak je zde na ní odkazováno, zahrnuje například 5- až 14-člennou (s výhodou 5- až 10-člennou) mono- až tricyklickou (s výhodou mono- nebo di-cyklickou) heterocyklickou skupinu, každou s jedním nebo dvěma druhy 1 až 4 (s výhodou 1 až 3) heteroatomů vybraných z atomu dusíku, kyslíku
 15 a síry, vedle atomů uhlíku. Konkrétně zahrnuje například 5-člennou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 heteroatomy vybranými z atomu kyslíku, síry a dusíku, vedle atomů uhlíku, jako je 2- nebo 3-thienylová, 2- nebo 3-furylová, 1-, 2- nebo 3-pyrrolylová, 1, 2- nebo 3-pyrrol-idinylová, 2-, 4- nebo 5-oxazolylová, 3-, 4- nebo 5-izoxazolylová, 2-, 4- nebo 5-thiazolylová, 3-, 4- nebo 5-izothiazolylová, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylová, 2-, 3- nebo 4-pyrazolidinylová, 2-,
 20 4- nebo 5-imidazolylová, 1,2,3-triazolylová, 1,2,4-triazolylová, 1H- nebo 2H-tetrazolylová, 6-člennou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 heteroatomy vybranými z atomů kyslíku, síry a dusíku, vedle atomů uhlíku, jako je 2-, 3- nebo 4-pyridylová, N-oxido-2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová, N-oxido-2-, 4- nebo 5-pyrimidinylová, thio-morfolinylová, morfolinylová, piperidinová, 2-, 3- nebo 4-piperidylová, thiopyranylová, 1,4-oxazinylová, 1,4-thiazinylová, 1,3-thiazinylová, piperazinylová, triazinylová, 3- nebo 4-
 25 pyridazinylová, pyrazinylová, N-oxido-3- nebo 4-pyridazinylová, di- nebo tri-cyklickou kondenzovanou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 heteroatomy vybranými z atomu kyslíku, síry a dusíku, vedle atomů uhlíku (s výhodou skupinu, která je vytvořena kondenzací shora uvedené 5- nebo 6-členné cyklické skupiny s jednou nebo dvěma 5- nebo 6-člennými cyklickými
 30 skupinami, z nichž každá má popřípadě 1 až 4 heteroatomy vybrané z atomu kyslíku, síry a dusíku, vedle atomů uhlíku), jako je indolylová, benzofurylová, benzothiazolylová, benzo-xazolylová, benzimidazolylová, chinolylová, izochinolylová, ftalazinylová, chinazolinolylová, chinoxalinylová, indolidinylová, chinolidinylová, 1,8-naftyridinylová, dibenzofuranylová, kar-bazolylová, akridinylová, fenanthridinylová, chromanylová, fenothiazinylová, fenoxazinylová
 35 skupina atd. Z nich jsou výhodné 5- až 7-členné (s výhodou 5- nebo 6-členné) heterocyklické skupiny, každá s 1 až 3 heteroatomy vybranými z atomů kyslíku, síry a dusíku, vedle atomů uhlíku.

Mezi substituenty „heterocyklické skupiny“ „případně substituované heterocyklické skupiny“
 40 patří například atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu atd.), nižší alkylová skupina (např. nižší alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek.butylová, terc. butylová, pentylová, hexylo-vá skupina atd.), cykloalkylová skupina (například cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová skupina atd.), nižší
 45 alkinylová skupina (např. nižší alkinylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je ethinylová, 1-propinylová, propargylová, skupina atd.), nižší alkenylová skupina (např. alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je vinylová, allylová, izopropenylová, butenylová, izobutenylová skupina atd.), aralkylová skupina (např. aralkylová skupina se 7 až 11 atomy uhlíku, jako je benzylová, α-methylbenzylová, fenetylová skupina atd.), arylová skupina (např. arylová skupina se 6 až 10
 50 atomy uhlíku, jako je fenylová skupina, naftylová skupina atd., s výhodou fenylová skupina), nižší alkoxykupina (např. alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, izopropoxykupina, butoxykupina, izobutoxykupina, sek. butoxykupina, terc. butoxykupina atd.), aryloxykupina (např. aryloxykupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenoxyskupina atd.), nižší alkanoylová skupina (např. formylová skupina, alkyl(s
 55 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina, jako je acetylová, propionylová, butyrylová a

- izobutyrylová skupina atd.), arylkarbonylová skupina (např. aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-karbonylová skupina, jako je benzoylová skupina, naftoylová skupina atd.), nižší alkanoyloxyskupina (např. formyloxyskupina, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyloxyskupina, jako je acetyloxyskupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina, izobutyryloxyskupina atd.), arylkarbonyloxyskupina (např. aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonyloxyskupina, jako je benzyloxyskupina, naftoyloxyskupina atd.), karboxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina (např. alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina, jako je methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, izopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, izobutoxykarbonylová, terc. butoxykarbonylová skupina atd.), aralkyloxykarbonylová skupina (např. aralkyl(se 7 až 11 atomy uhlíku)oxykarbonylová skupina, jako je benzyloxykarbonylová skupina atd.), karbamoylová skupina, nižší mono-, di- nebo tri-halogen-alkylová skupina (např. mono-, di- nebo tri-halogen-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)ová skupina, jako je chlormethylová, dichlormethylová, trifluormethylová, 2,2,2-trifluorethylová skupina atd.), oxoskupina, amidinová skupina, iminová skupina, aminová skupina, mono-nižší alkylaminová skupina (např. monoalkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminová skupina, jako je methylaminová skupina, ethylaminová skupina, propylaminová skupina, izopropylaminová skupina, butylaminová skupina atd.), di-nižší alkylaminová skupina (např. dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminová skupina, jako je dimethylaminová skupina, diethylaminová skupina, dipropylaminová skupina, diizopropylaminová skupina, dibutylaminová skupina, methylethylaminová skupina atd.), 3- až 6-členná cyklická aminová skupina popřípadě s 1 až 3 heteroatomy vybranými z atomů kyslíku, síry a dusíku, vedle atomů uhlíku a jednoho atomu dusíku (např. 3- až 6-členná cyklická aminová skupina, jako je aziridinylová, azetidinylová, pyrrolidinylová, pyrrolinylová, pyrrolová, imidazolylová, pyrazolylová, imidazolidinylová, piperidylová, morfolinylová, dihydropyridylová, pyridylová, N-methylpiperazinylová, N-ethylpiperazinylová skupina atd.), alkylendioxyskupina (např. alkylendioxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methylendioxyskupina, ethylendioxyskupina atd.), hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanová skupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, sulfinová skupina, fosfonová skupina, sulfamoylová skupina, monoalkylsulfamoylová skupina (např. monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylová skupina, jako je N-methylsulfamoylová, N-ethylsulfamoylová, N-propylsulfamoylová, N-izopropylsulfamoylová, N-butylsulfamoylová skupina atd.), dialkylsulfamoylová skupina (např. dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylová skupina, jako je N,N-dimethylsulfamoylová, N,N-diethylsulfamoylová, N,N-dipropylsulfamoylová, N,N-dibutylsulfamoylová skupina atd.), alkylthioskupina (např. alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, izopropylthioskupina, butylthioskupina, sek. Butylthioskupina, terc. butylthioskupina atd.), arylthioskupina (např. arylthioskupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je pentylthioskupina, naftylthioskupina atd.), nižší alkylsulfinylová skupina (např. alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylsulfinylová, ethylsulfinylová, propylsulfinylová, butylsulfinylová skupina atd.), arylsulfinylová skupina (např. arylsulfinylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylsulfinylová skupina, naftylsulfinylová skupina atd.), nižší alkylsulfonylová skupina (např. alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylsulfonylová, ethylsulfonylová, propylsulfonylová, butylsulfonylová skupina atd.), arylsulfonylová skupina (např. arylsulfonylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylsulfonylová skupina, naftylsulfonylová skupina atd.) atd.
- 45 „Heterocyklická skupina“ „popřípadě substituované heterocyklické skupiny“ může mít 1 až 5, s výhodou 1 až 3 substituenty, které jsou vybrány ze shora uvedených substituentů, ve kterékoliv ze substituovatelných poloh ve skupině. V případě, že tato skupina má dva nebo více substituentů, tyto substituenty mohou být stejné nebo různé.
- 50 „Popřípadě substituovaná aminoskupina“ tak, jak je zde označována, zahrnuje aminové skupiny, která každá má popřípadě jeden nebo dva substituenty jako například shora uvedené „popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny“. Mezi výhodné substituenty shora uvedené „aminové skupiny“ patří například popřípadě substituovaná alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku a popřípadě substituovaná arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku. Substituenty, které může

popřípadě mít „alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ nebo „arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku“, jsou například stejné, jaké může popřípadě mít shora uvedená „uhlovodíková skupina“.

5 „Nižší alkylová skupina“ u „případně substituované nižší alkylové skupiny“, jak se na ní zde odkazuje, zahrnuje například alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek. butylová a terc. butylová skupina. Nižší alkylová skupina může mít popřípadě 1 až 3 substituenty, jako jsou ty, které může mít shora uvedená „uhlovodíková skupina“.

10 „Nižší alkoxykupina“ v „popřípadě substituované nižší alkoxykupině“, jak se na ní zde odkazuje, zahrnuje například alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, izopropoxykupina, butoxykupina, izobutoxykupina, sek. butoxykupina a terc. butoxykupina. Nižší alkoxykupiny mohou mít popřípadě 1 až 3 substituenty, stejně jaké může popřípadě mít shora uvedená „uhlovodíková skupina“.

15 Mezi „popřípadě substituovaný benzenový kruh“, jak se na něj zde odkazuje, patří například takový benzenový kruh, který má popřípadě jeden nebo dva substituenty, které jsou vybrány z atomu halogenu (např. atomu fluoru, chloru, bromu, jodu atd.), popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny, popřípadě substituované aminové skupiny, amidové skupiny (například acylaminové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, jako je formamid skupina, acetamid skupina atd.),
20 popřípadě substituované nižší alkoxykupiny a nižší alkylendioxykupiny (např. alkylendioxykupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, jako je ethylendioxykupina, ethylendioxykupina atd.), ve kterémkoliv ze substituovatelných poloh kruhu.

25 U této „popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny“, „popřípadě substituované aminové skupiny“ a „popřípadě substituované nižší alkoxykupiny“ se odkazuje na stejné skupiny, jako jsou ty, které jsou shora popsány podrobně. V případě, že tato „uhlovodíková skupina“, „aminová skupina“ a „nižší alkoxykupina“ má každá dva nebo více substituentů, tyto substituenty mohou být stejné nebo různé.

30 „Popřípadě substituovaný benzenový kruh“ znamená s výhodou takový benzenový kruh, který je popřípadě substituován 1 nebo 2 substituenty vybranými z atomu halogenu (např. atomu fluoru, chloru, atd.), alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (například methylové skupiny, ethylové skupiny atd.) a monoalkylaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

35 Ve shora uvedených obecných vzorcích R^1 znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou aminovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu.

40 „Uhlovodíková skupina“ „popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny“ jako R^1 znamená s výhodou například alkylovou skupinu (např. alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, izopropylová skupina atd.), alkenylovou skupinu (např. alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je vinylová skupina atd.), alkinylovou skupinu (např. alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je ethinylová skupina), cykloalkylovou skupinu (např. cykloalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová skupina atd.) nebo arylovou skupinu (např. arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, jako je fenylová skupina atd.), zvláště výhodná je alkylová skupina (např. alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová skupina atd.) nebo cykloalkylová skupina (např. cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová skupina atd.). Každá z těchto „alkylových skupin“, „alkenylových skupin“,
45 „alkinylových skupin“, „cykloalkylových skupin“ a „arylových skupin“ může mít 1 až 5, s výhodou 1 až 3 substituenty, jako jsou ty substituenty, které jsou shora uvedeny jako případné substituenty „uhlovodíkové skupiny“, s výhodou atomy halogenu, jako jsou atomy fluoru.

Výhodnými substituenty „popřípadě substituované aminové skupiny“ jako R^1 jsou jeden nebo dva substituenty vybrané z například popřípadě substituované nižší alkylové skupiny a popřípadě substituované arylové skupiny, výhodněji jeden substituent popřípadě substituované nižší alkylové skupiny. Mezi „nižší alkylovou skupinu“ patří například alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek. butylová a terc. butylová skupina. „Nižší alkylová skupina“ může popřípadě mít 1 až 3 substituenty, jako jsou ty substituenty, které jsou shora uvedeny jako případné substituenty „uhlovodíkové skupiny“. Mezi „arylovou skupinu“ patří například arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylová skupina atd. „Arylová skupina“ může popřípadě mít 1 až 5, s výhodou 1 až 3 substituenty, které jsou stejné jako shora uvedené případné substituenty „uhlovodíkové skupiny“, s výhodou ty, které jsou vybrány například z atomu halogenu, jako je atom fluoru a atom chloru, a alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methoxy skupina a ethoxy skupina. Mezi „popřípadě substituovanou aminovou skupinu“ patří například fenyloaminová skupina substituovaná 1 až 3 nižšími alkoxy skupinami (např. alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxy skupina atd.) nebo monoalkylaminová skupina substituovaná jednou nižší alkylovou skupinou (např. alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, terc. butylová skupina atd.).

„Heterocyklická skupina“ „popřípadě substituované heterocyklické skupiny“ jako skupina R^1 znamená například s výhodou 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu s 1 až 3 heteroatomy vybranými z atomů dusíku, kyslíku a síry, vedle atomů uhlíku. Konkrétně sem patří například 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylová, 2- nebo 4-imidazolidinylová, 2-, 3- nebo 4-pyrazolidinylová, piperidinová, 2-, 3- nebo 4-piperidylová, 1- nebo 2-piperazinylová, morfolinylová, 2- nebo 3-thienylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2- nebo 3-furylová, pyrazinylová, 2-pyrimidinylová, 3-pyrrolylová, 3-pyridazinylová, 3-izothiazolylová a 3-izoxazolylová skupina. Zvláště výhodná je 6-členná heterocyklická skupina obsahující atom dusíku (např. pyridylová atd.).

Mezi výhodné substituenty „popřípadě substituované heterocyklické skupiny“ jako R^1 patří například atom halogenu (např. atom chloru, atom fluoru atd.), alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová skupina, ethylová skupina atd.), alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxy skupina, ethoxy skupina atd.) a aralkyloxykarbonylová skupina (např. aralkyloxy(se 7 až 12 atomy uhlíku)karbonylová skupina, jako je benzyloxykarbonylová skupina atd.).

R^1 znamená například s výhodou i) popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, ii) popřípadě substituovanou nižší cykloalkylovou skupinu, iii) popřípadě substituovanou nižší alkenylovou skupinu, iv) popřípadě substituovanou arylovou skupinu, v) popřípadě substituovanou mono- nebo di-nižší alkylaminovou skupinu, vi) popřípadě substituovanou arylaminovou skupinu nebo vii) popřípadě substituovanou 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje atom dusíku.

„Nižší alkylová skupina“ znamená s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, pentylová a hexylová skupina. „Nižší cykloalkylová skupina“ znamená s výhodou cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová, cyklobutylová a cyklohexylová skupina. „Nižší alkenylová skupina“ znamená s výhodou alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je vinylová, 1-propenylová a butenylová skupina. „Arylová skupina“ znamená s výhodou arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylová, 1-naftylová a 2-naftylová skupina. „Nižší alkylaminová skupina“ znamená s výhodou mono- nebo di-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminovou skupinu, jako je methylaminová, ethylaminová, propylaminová, izopropylaminová, butylaminová, terc. butylaminová, dimethylaminová, diethylaminová a methylethylaminová skupina. „Arylaminová skupina“ znamená s výhodou arylaminovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylaminová skupina. „5- nebo 6-členná heterocyklická skupina obsahující atom dusíku“ znamená s výhodou například 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinu nebo pod. Tyto skupiny

mohou každá mít popřípadě 1 až 5 substituentů, jako jsou ty substituenty, které byly shora uvedeny jako případné substituenty „uhlovodíkové skupiny“.

Výhodněji R^1 znamená i) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou 1 až 4 substituenty vybranými z atomu halogenu a alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, ii) cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku iii) alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, iv) arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou 1 až 4 substituenty vybranými z alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupiny, halogenové alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku) karbonylaminové skupiny a atomu halogenu, v) mono- nebo di-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku) aminovou skupinu, vi) arylaminovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku popřípadě substituovanou jednou až třemi alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo vii) 6-člennou heterocyklickou skupinu obsahující atom dusíku popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma aralkyl(se 7 až 11 atomy uhlíku) oxykarbonylovými skupinami. Ještě výhodněji R^1 znamená popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylovou, chlormethylovou, difluormethylovou, trichlormethylovou, trifluormethylovou, ethylovou, 2-brommethylovou, 2,2,2-trifluorethylovou, pentafluorethylovou, propylovou, 3,3,3-trifluorpropylovou, izopropylovou, butylovou, izobutylovou, sek. butylovou, terc. butylovou, 4,4,4-trifluorbutylovou, pentylovou, izopentylovou, neopentylovou, 5,5,5-trifluorpentylovou, hexylovou, 6,6,6-trifluorhexylovou skupinu atd.), cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku (např. cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou skupinu atd.) nebo monoalkylaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylaminovou, ethylaminovou, propylaminovou, izopropylaminovou, butylaminovou, terc. butylaminovou skupinu atd.). Mimo jiné R^1 s výhodou znamená popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo monoalkylaminovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku (např. methylovou, ethylovou, propylovou skupinu atd.).

Ve shora uvedených obecných vzorcích R^2 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu.

R^2 s výhodou znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodněji atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, ještě výhodněji atom vodíku.

Ve shora uvedených obecných vzorcích R^3 znamená atom vodíku, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu.

„Uhlovodíková skupina“ „popřípadě substituované uhlovodíkové skupiny“ jako R^3 znamená s výhodou například alkylovou skupinu (např. alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, propylová, izopropylová skupina atd.), alkenylovou skupinu (např. alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je vinylová skupina atd.), alkinylovou skupinu (např. alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, jako je ethinylová skupina atd.), cykloalkylovou skupinu (např. cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, jako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová skupina atd.) nebo arylovou skupinu (např. arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, jako je fenylová skupina atd.). Výhodnější je alkylová skupina (např. alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová skupina atd.) nebo arylová skupina (např. arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylová skupina atd.). Každá z těchto „alkylových skupin“, „alkenylových skupin“, „alkinylových skupin“, „cykloalkylových skupin“ a „arylových skupin“ může mít popřípadě 1 až 5, s výhodou 1 až 3 substituenty, jako jsou ty substituenty, které jsou shora uvedeny jako případné substituenty „uhlovodíkové skupiny“ (např. atomy halogenu, jako jsou atomy fluoru atd.).

„Heterocyklická skupina“ v „případě substituované heterocyklické skupině“ jako R^3 znamená s výhodou 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu s 1 až 3 heteroatomy vybranými z atomů dusíku, kyslíku a síry, vedle atomů uhlíku. Konkrétně zahrnuje například skupiny jako je 1-, 2-

nebo 3-pyrrolidinylová, 2- nebo 4-imidazolinyllová, 2-, 3- nebo 4-pyrazolidinylová, piperidonová, 2-, 3- nebo 4-piperidylová, 1- nebo 2-piperazinylová, morfolinylová, 2- nebo 3-thienylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová, 2- nebo 3-furylová, pyrazinylová, 2-pyrimidinylová, 3-pyrrollová, 3-pyridazinylová, 3-izothiazolylová, 3-izoxazolylová skupina atd. Výhodnější je 6-členná heterocyklická skupina obsahující atom dusíku (např. pyridylová skupina atd.).

Mezi výhodné substituenty „popřípadě substituované heterocyklické skupiny“ jako skupiny R^3 patří například atom halogenu (např. atom chloru, fluoru atd.), alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová skupina atd.), alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methoxy skupina, ethoxy skupina atd.), aralkoxykarbonylová skupina (např. aralkoxy(se 7 až 12 atomy uhlíku)karbonylová skupina, jako je benzyloxykarbonylová skupina atd.), aminová skupina, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminová skupina (např. methylaminová, ethylaminová skupina atd.), dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminová skupina (např. dimethylaminová, diethylaminová skupina atd.) atd.

R^3 znamená například s výhodou i) atom vodíku, ii) popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, iii) popřípadě substituovanou arylovou skupinu, iv) popřípadě substituovanou 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu atd., výhodněji i) atom vodíku, ii) nižší alkylovou skupinu, iii) popřípadě substituovanou arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku a iv) popřípadě substituovanou 6-člennou heterocyklickou skupinu obsahující atom dusíku.

Mezi shora uvedené substituenty patří například atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, aminová skupina, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminová skupina, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminová skupina atd.

Výhodněji R^3 znamená například atom vodíku, fenylovou skupinu a 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinu, zvláště výhodně znamená atom vodíku.

Ve shora uvedených obecných vzorcích X znamená skupinu CHR^4 , NR^4 , atom kyslíku nebo atom síry, přičemž R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu.

X^a znamená skupinu CHR^{4a} , NR^{4a} , atom kyslíku nebo atom síry, kde R^{4a} znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu.

R^4 a R^{4a} s výhodou znamenají atom vodíku nebo popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku. Výhodněji znamenají atom vodíku.

X znamená s výhodou skupinu CHR^4 , kde R^4 znamená jak shora uvedeno, atom kyslíku nebo atom síry. Nebo X s výhodou znamená skupinu CHR^4 nebo NR^4 , kde R^4 znamená jak shora uvedeno.

X^a s výhodou znamená skupinu CHR^{4a} , NR^{4a} , kde R^{4a} znamená jak shora uvedeno.

Ve shora uvedených obecných vzorcích Y znamená atom uhlíku, skupinu CH nebo atom dusíku, Y s výhodou znamená atom uhlíku nebo skupinu CH.

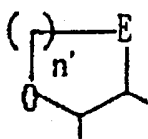
Y^a znamená atom uhlíku, skupinu CH nebo atom dusíku, Y^a s výhodou znamená atom uhlíku nebo skupinu CH.

Ve shora uvedených obecných vzorcích kruh A nebo kruh A' znamená popřípadě substituovaný 5- až 7-členný heterocyklický kruh, který obsahuje atom kyslíku.

„5- až 7-členný heterocyklický kruh, který obsahuje atom kyslíku,“ zahrnuje 5- až 7-členné (s výhodou 5- nebo 6-členné) heterocyklické kruhy, které popřípadě mají jeden nebo dva druhy

1 až 3 heteroatomů vybraných z atomů dusíku, kyslíku a síry, vedle atomů uhlíku a atomu kyslíku.

Shora uvedený heterocyklický kruh znamená s výhodou kruh obecného vzorce



5

v němž E znamená i) skupinu CH_2CH_2 , ii) skupinu $\text{CH}=\text{CH}$, iii) skupinu CH_2O , iv) skupinu OCH_2 , v) skupinu $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_{q'}$, kde q' znamená číslo od 0 do 2, vi) skupinu $\text{S}(\text{O})_{q'}\text{CH}_2$, kde q' znamená jak shora uvedeno, vii) skupinu CH_2NH , viii) skupinu NHCH_2 , ix) skupinu $\text{N}=\text{N}$, x) skupinu $\text{CH}=\text{N}$, xi) skupinu $\text{N}=\text{CH}$ nebo xii) skupinu CONH a n' znamená číslo od 0 do 2.

10

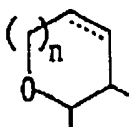
E s výhodou znamená i) skupinu CH_2CH_2 , ii) skupinu $\text{CH}=\text{CH}$, iii) skupinu CH_2O , iv) skupinu OCH_2 , v) skupinu CH_2NH , vi) skupinu NHCH_2 , vii) skupinu $\text{N}=\text{N}$, viii) skupinu $\text{CH}=\text{N}$ nebo ix) skupinu $\text{N}=\text{CH}$, zvláště výhodně i) skupinu CH_2CH_2 nebo ii) skupinu $\text{CH}=\text{CH}$.

15

Mezi shora uvedené kruhy konkrétně patří například 5-členný heterocyklický kruh, který obsahuje atom kyslíku, jako je 2,3-dihydrofuran, furan, 1,3-dioxol, oxazolin, izoxazol, 1,2,3-oxadiazol a oxazol a 6-členný heterocyklický kruh, který obsahuje atom kyslíku, jako je 2H-3,4-dihydropyran, 2H-pyran, 2,3-dehydro-1,4-dioxan a 2,3-dehydromorfolin.

20

Výhodněji shora uvedený kruh znamená kruh obecného vzorce



v němž n znamená jak shora uvedeno.

Konkrétně jsou výhodnými 2,3-dihydrofuran, furan, 2H-3,4-dihydropyran a 2H-pyran.

25

Mezi substituenty, které může popřípadě mít kruh A nebo kruh A', patří například atom halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu atd.), popřípadě substituovaná nižší alkylová skupina (např. nižší alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku), popřípadě substituovaná cykloalkylová skupina (např. cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku), popřípadě substituovaná nižší alkinylová skupina (např. nižší alkinylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku), popřípadě substituovaná nižší alkenylová skupina (např. alkenylová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku), popřípadě substituovaná arylová skupina (např. arylová skupina se 6 až 1 atomy uhlíku), nižší alkoxykupina (např. alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methoxykupina, ethoxykupina, propoxykupina, izopropoxykupina, butoxykupina, izobutoxykupina, sek. butoxykupina, terc. butoxykupina atd.), aryloxykupina (např. aryloxykupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenoxyskupina atd.), nižší alkanoylová skupina (např. formylová skupina, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina, jako je acetylová, propionylová, butyrylová a izobutyrylová skupina atd.), arylkarbonylová skupina (např. aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonylová skupina, jako je benzoylová skupina, naftoylová skupina atd.), nižší alkanoyloxyskupina (např. formyloxyskupina, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyloxyskupina, jako je acetyloxyskupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina, izobutyryloxyskupina atd.), arylkarbonyloxyskupina (např. aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonyloxyskupina, jako je benzoyloxyskupina, naftoyloxyskupina atd.), karboxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina

40

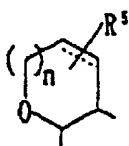
(např. alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylová skupina, jako je methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, propoxykarbonylová, izopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, izobutoxykarbonylová, terc. butoxykarbonylová skupina atd.), aralkyloxyskupina (např. aralkyl(se 7 až 11 atomy uhlíku)oxykarbonylová skupina, jako je benzyloxykarbonylová skupina atd.), karbamoylová skupina, nižší mono-, di- nebo tri-halogen-alkylová skupina (např. mono-, di- nebo tri-halogen-alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)ová skupina, jako je chlormethylová, dichlormethylová, trifluormethylová, 2,2,2-trifluorethylová skupina atd.), oxoskupina, amidinová skupina, iminová skupina, aminová skupina, mono-nižší alkylaminová skupina, (např. monoalkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminová skupina, jako je methylaminová skupina, ethylaminová skupina, propylaminová skupina, izopropylaminová skupina, butylaminová skupina atd.), di-nižší alkylaminová skupina (např. dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminová skupina, jako je dimethylaminová skupina, diethylaminová skupina, dipropylaminová skupina, diizopropylaminová skupina, dibutylaminová skupina, methylethylaminová skupina atd.), 3- až 6-členná cyklická aminová skupina popřípadě s 1 až 3 heteroatomy vybranými z například atomů kyslíku, síry a dusíku, vedle atomů uhlíku a jednoho atomu dusíku (např. 3- až 6-členná cyklická aminová skupina, jako je aziridinylová, azetidinylová, pyrrolidinylová, pyrrolinylová, pyrrolová, imidazolylová, pyrazolylová, imidazolidinylová, piperidinylová, morfolinylová, dihydropyridylová, pyridylová, N-methylpiperazinylová, N-ethylpiperazinylová skupina atd.), alkylendioxyskupina (např. alkylendioxyskupina s 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methylendioxyskupina, ethylendioxyskupina atd.), hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanová skupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, sulfinová skupina, fosfonová skupina, sulfamoylová skupina, monoalkylsulfamoylová skupina (např. monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylová skupina, jako je N-methylsulfamoylová, N-ethylsulfamoylová, N-propylsulfamoylová, N-izopropylsulfamoylová, N-butylsulfamoylová skupina atd.), dialkylsulfamoylová skupina (např. dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylová skupina, jako je N,N-dimethylsulfamoylová, N,N-diethylsulfamoylová, N,N-dipropylsulfamoylová, N,N-dibutylsulfamoylová skupina atd.), alkylthioskupina (např. alkylthioskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, izopropylthioskupina, butylthioskupina, sek. butylthioskupina, terc. butylthioskupina atd.), arylthioskupina (např. arylthioskupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je pentylthioskupina, naftylthioskupina atd.), nižší alkylsulfinylová skupina (např. alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylsulfinylová, ethylsulfinylová, propylsulfinylová, butylsulfinylová skupina atd.), arylsulfinylová skupina (např. arylsulfinylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylsulfinylová skupina, naftylsulfinylová skupina atd.), nižší alkylsulfonylová skupina (např. alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylsulfonylová, ethylsulfonylová, propylsulfonylová, butylsulfonylová skupina atd.), arylsulfonylová skupina (např. arylsulfonylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku, jako je fenylsulfonylová skupina, naftylsulfonylová skupina atd.) atd.

Každá shora uvedená „nižší alkylová skupina“, „nižší alkenylová skupina“, „nižší alkinylová skupina“, „nižší cykloalkylová skupina“ a „arylová skupina“ může mít popřípadě 1 až 5 substituentů, s výhodou 1 až 3 substituenty, stejné jako jsou shora uvedené substituenty, které může popřípadě mít „uhlovodíková skupina“.

Mezi výhodné substituenty, které může popřípadě mít kruh A nebo kruh A', patří například atom halogenu, případně substituovaná alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, případně substituovaná alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanová skupina, případně substituovaná aminová skupina a oxoskupina. Pro substituenty v této „popřípadě substituované alkylové skupině s 1 až 6 atomy uhlíku“, „popřípadě substituované alkoxyskupině s 1 až 6 atomy uhlíku“ a „popřípadě substituované aminoskupině“ lze odkázat například na substituenty, které jsou uvedeny jako substituenty, které může popřípadě mít „uhlovodíková skupina“.

Kruh A a kruh A' může mít 1 až 4, s výhodou jeden nebo dva substituenty vybrané z těch, které jsou shora uvedeny, v jakékoliv ze substituovatelných poloh, podle počtu atomů uhlíku, které je tvoří. Jestliže kruh má dva nebo více substituentů, tyto substituenty mohou být stejné nebo různé.

Kruh A a kruh A' znamenají například skupinu obecného vzorce



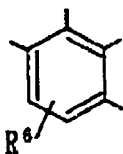
- 5 v němž n znamená jak shora uvedeno a R^5 znamená atom vodíku nebo 1 nebo 2 substituenty vybrané ze shora uvedených „výhodných substituentů pro kruh a nebo kruh A'". R^5 s výhodou znamená atom vodíku a 1 nebo 2 popřípadě substituované nižší alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, výhodněji atom vodíku, což znamená nesubstituovaný kruh A a nesubstituovaný kruh A'.

Ve shora uvedených vzorcích kruh B znamená popřípadě substituovaný benzenový kruh.

- 10 Mezi substituenty, které popřípadě může mít kruh B, patří například „substituenty“ shora uvedené pro „případně substituovaný benzenový kruh“. Substituenty na kruhu B znamenají mimo jiné s výhodou atom halogenu a popřípadě substituovanou nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylovou skupinu, výhodněji atom halogenu a nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylovou skupinu (zvláště methylovou skupinu). Pokud jde o substituenty „popřípadě substituované nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylové skupiny“, lze odkázat například na stejné substituenty, jako jsou ty, které byly shora uvedeny jako případné substituenty „uhlovodíkové skupiny“.

- 20 Kruh B může mít jeden nebo dva, s výhodou jeden substituent, který je vybrán ze shora uvedených substituentů, ve kterékoliv ze substituovaných poloh. Jestliže má kruh B dva substituenty, tyto substituenty mohou být stejné nebo různé.

Kruh B například s výhodou znamená skupinu obecného vzorce

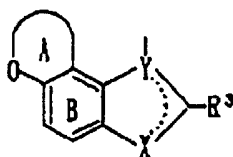


- 25 v němž R^6 znamená atom vodíku, atom halogenu, popřípadě substituovanou nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylovou skupinu nebo popřípadě substituovanou nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkoxy skupinu. R^6 znamená s výhodou atom vodíku, atom halogenu nebo nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylovou skupinu (zvláště methylovou skupinu). Výhodněji R^6 znamená atom vodíku.

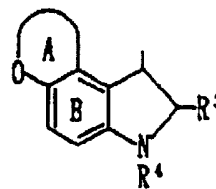
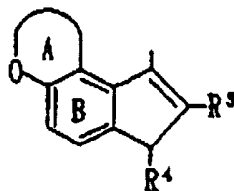
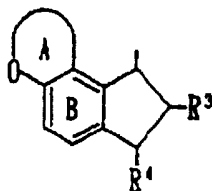
- 30 Ve shora uvedených vzorcích m znamená číslo od 1 do 4. S výhodou m znamená číslo od 1 do 3. Výhodněji m znamená číslo 2 nebo 3. Zvláště výhodné je číslo 2.

Ve shora uvedených vzorcích n znamená číslo od 0 do 2. S výhodou n znamená číslo 0 nebo 1. Zvláště výhodné je číslo 0.

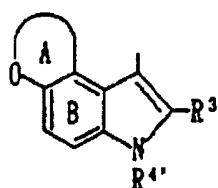
Příklady skupiny obecného vzorce



jsou skupiny obecných vzorců



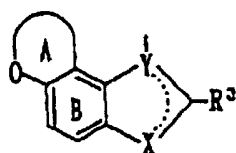
a



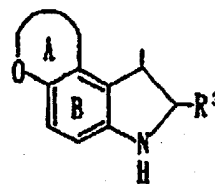
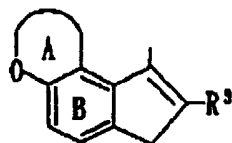
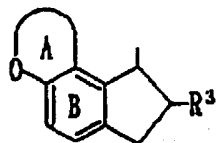
v nichž R^4 znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu a ostatní symboly znamenají jak shora uvedeno.

$R^{4'}$ znamená s výhodou popřípadě substituovanou nižší (s 1 až 3 atomy uhlíku) alkylovou skupinu.

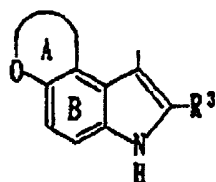
Výhodnými příklady skupiny obecného vzorce



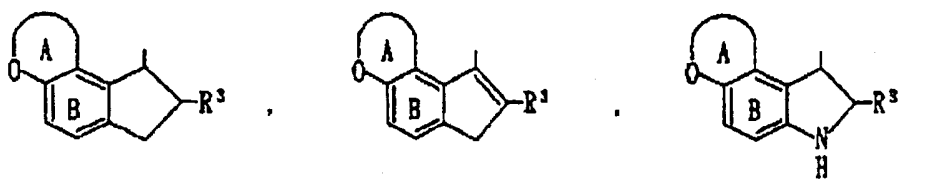
jsou skupiny obecných vzorců



a



v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno. Z nich jsou výhodné skupiny obecných vzorců



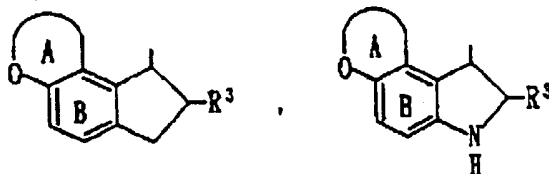
v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

5 Dále výhodnými jsou skupiny obecného vzorce

i)

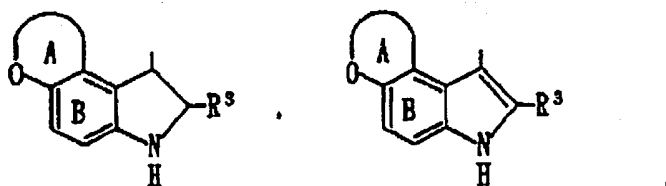


ii)



nebo

iii)

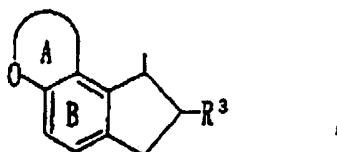


v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

10 Výhodnější jsou skupiny obecného vzorce

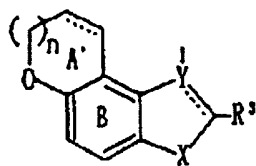


v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno. Zvláště výhodnou je skupina obecného vzorce

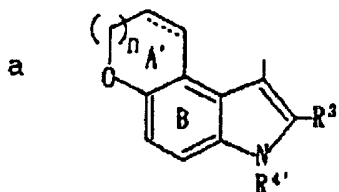
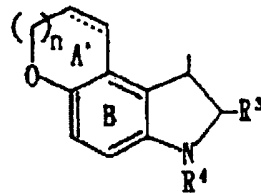
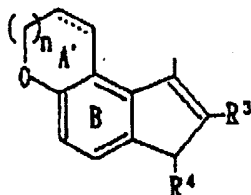
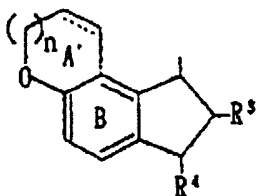


v němž symboly znamenají jak shora uvedeno.

Výhodnými příklady skupiny obecného vzorce

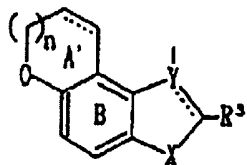


jsou skupiny obecných vzorců

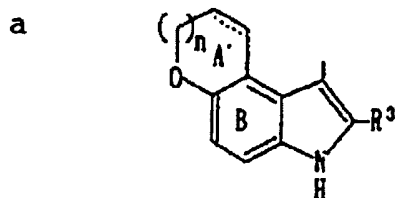
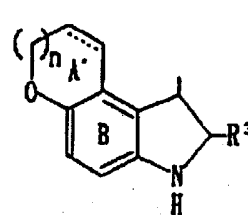
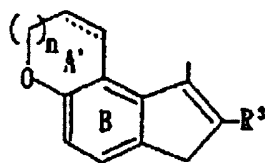
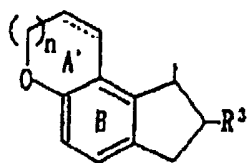


5 v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

Zvláště výhodnými příklady skupiny obecného vzorce

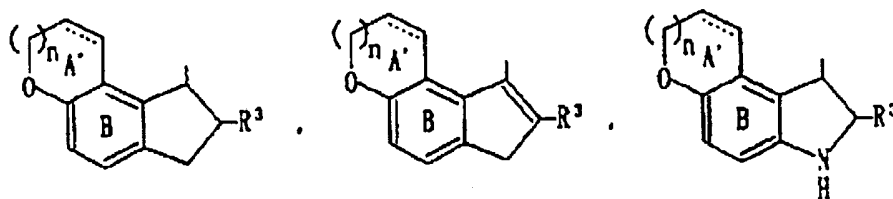


jsou skupiny obecných vzorců



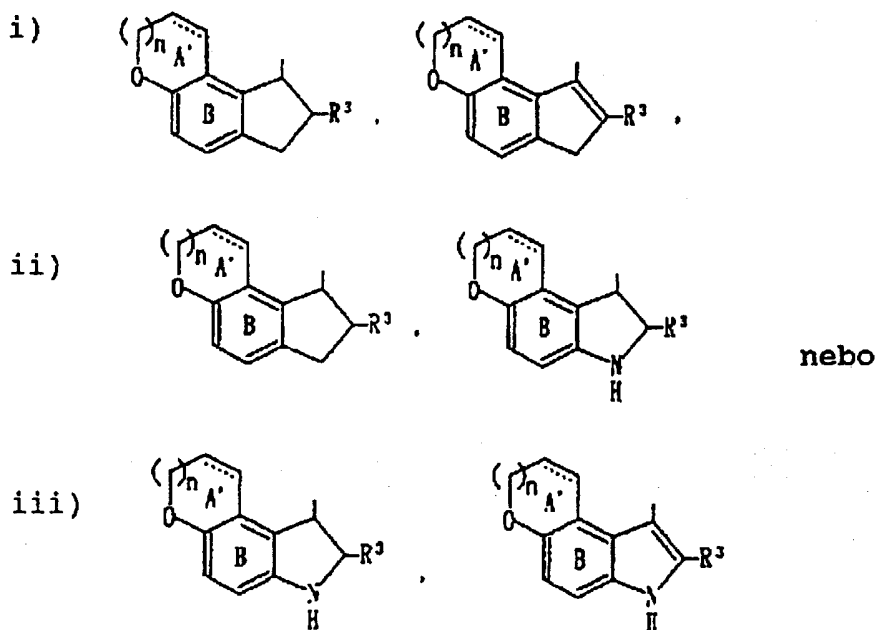
v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

Z nich jsou výhodné skupiny obecného vzorce



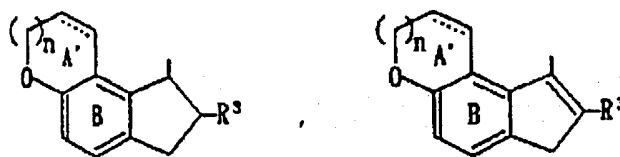
v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

5 Dále jsou výhodnými skupiny obecného vzorce



v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

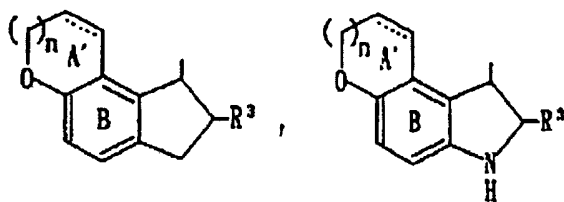
Výhodnější jsou z nich skupiny obecného vzorce



10

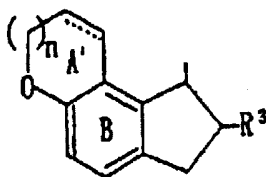
v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

Z nich jsou výhodnější také skupiny obecného vzorce



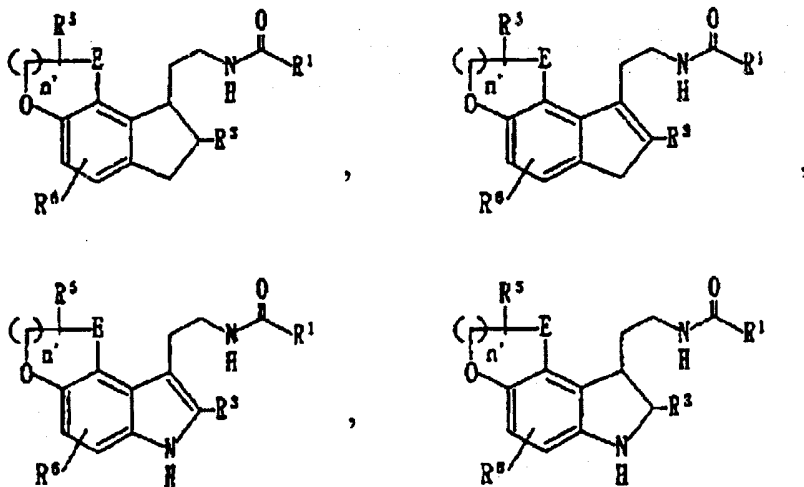
v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

- 5 Zvláště výhodnou je skupina obecného vzorce



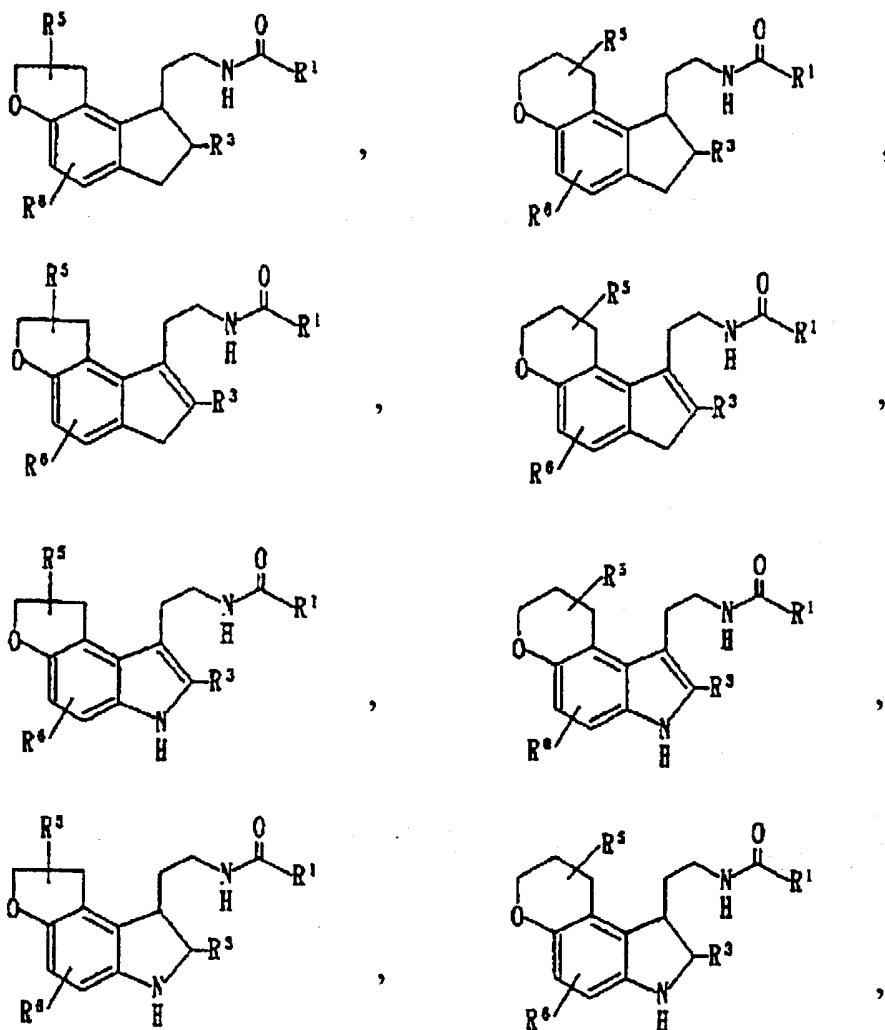
v níž symboly znamenají jak shora uvedeno.

- 10 Mezi příklady sloučenin obecného vzorce I podle předloženého vynálezu patří sloučeniny následujících strukturních vzorců



v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

Mezi výhodné příklady sloučenin obecného vzorce I patří například sloučeniny následujících obecných vzorců



5 v nichž symboly znamenají jak shora uvedeno.

Výhodnými příklady sloučeniny obecného vzorce I jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž

10 R^1 znamená i) popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu, ii) popřípadě substituovanou nižší cykloalkylovou skupinu, iii) popřípadě substituovanou nižší alkenylovou skupinu, iv) popřípadě substituovanou arylovou skupinu, v) popřípadě substituovanou mono- nebo di-níže alkyloaminovou skupinu, vi) popřípadě substituovanou arylaminovou skupinu nebo vii) popřípadě substituovanou 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje atom dusíku,

15 R^2 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylovou skupinu,

20 R^3 znamená i) atom vodíku, ii) popřípadě substituovanou nižší alkylovou skupinu nebo iii) popřípadě substituovanou arylovou skupinu,

X znamená skupinu CHR^4 nebo NR^4 , v nichž R^4 znamená atom vodíku nebo nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylovou skupinu popřípadě substituovanou oxoskupinou,

25 Y znamená atom uhlíku, skupinu CH nebo atom dusíku s tím, že jestliže X znamená skupinu CH_2 , Y znamená atom uhlíku nebo skupinu CH ,

..... znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

5 kruh A znamená popřípadě substituovaný 5- až 7-členný heterocyklický kruh obsahující atom kyslíku,

kruh B znamená popřípadě substituovaný benzenový kruh a

10 m znamená číslo 1 nebo 2.

Výhodnější je sloučenina, v níž R^1 znamená i) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu a alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, ii) cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, iii) alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, iv) arylovou skupinu se 6 až 10 atomy uhlíku
15 případně substituovanou 1 až 4 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nitroskupiny, halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny a atomu halogenu, v) mono- nebo di-alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminovou skupinu, vi) aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)aminovou skupinu popřípadě substituovanou 1 až 3 alkoxy-
20 skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku nebo vii) 6-člennou heterocyklickou skupinu, která obsahuje atom dusíku, popřípadě substituovanou jednou nebo dvěma aralkyloxy(se 7 až 11 atomy uhlíku)karbonylovými skupinami,

R^2 znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

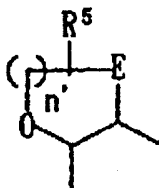
25 R^3 znamená i) atom vodíku ii) nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylovou skupinu nebo iii) arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku,

X znamená skupinu CHR^4 nebo NR^4 , kde R^4 znamená atom vodíku nebo nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylovou skupinu popřípadě substituovanou oxoskupinou,

30 Y znamená atom uhlíku, skupinu CH nebo atom dusíku s tím, že jestliže X znamená skupinu CH_2 , Y znamená atom uhlíku nebo skupinu CH,

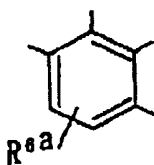
..... znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu,

35 kruh A znamená skupinu obecného vzorce



v němž symboly znamenají jak shora uvedeno,

40 kruh B znamená skupinu obecného vzorce

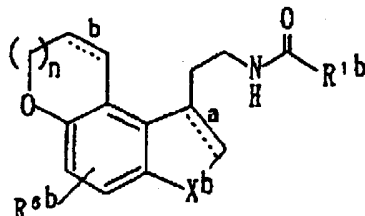


v němž R^{6a} znamená atom vodíku, atom halogenu nebo nižší (s 1 až 6 atomy uhlíku) alkylovou skupinu a

m znamená číslo 1 nebo 2.

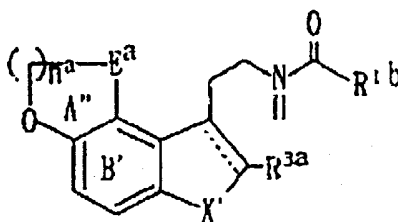
5

Z nich je výhodná sloučenina obecného vzorce



10 v němž R^{1b} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R^{6b} znamená atom vodíku nebo atom halogenu, n znamená číslo 0 nebo 1, $-----b$ znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, $-----a$ znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu, jestliže X^b znamená skupinu CH_2 , a $-----a$ znamená jednoduchou vazbu, jestliže X^b znamená skupinu NH , a její sůl.

Výhodná je také sloučenina obecného vzorce



15 v němž R^{1b} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, X' znamená skupinu CH_2 , NH nebo $NCHO$, $-----$ znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu, R^{3a} znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu, E^a znamená skupinu CH_2CH_2 , $CH=CH$, CH_2O , $CH=N$, $CONH$ nebo CH_2NH , n^a znamená číslo 0 nebo 1, kruh A'' znamená 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh obsahující atom kyslíku, který může být substituován 1 nebo 2 alkylovými skupinami s 1 až 6
20 atomy uhlíku, popřípadě substituovanými hydroxylovou skupinou, a kruh B' znamená benzenový kruh, který může být substituován atomem halogenu, a její sůl. Z nich je výhodná také sloučenina, v níž X' znamená skupinu CH_2 nebo skupinu $NCHO$, a $-----$ znamená jednoduchou vazbu, jestliže X' znamená skupinu NH .

25 Mezi výhodné příklady sloučeniny obecného vzorce I patří:

N -[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]acetamid,

N -[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid,

30

N -[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,

N -[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]propionamid,

35

N -[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]butyramid,

N -[2-(1,2,3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]propionamid,

- N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]butyramid,
 N-[2-(4-fluor-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid,
 5 N-[2-(4-fluor-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,
 N-[2-(5-fluor-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamid,
 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,
 10 (R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid,
 15 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]acetamid,
 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,
 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid,
 20 N-[2-(7,8-dihydro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxo)-8-yl)ethyl]propionamid,
 N-[2-(7,8-dihydro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxo)-8-yl)ethyl]butyramid,
 25 N-[2-(2,3,7,9-tetrahydro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxyn-9-yl)ethyl]propionamid,
 N-[2-(2,3,8,9-tetrahydro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxyn-9-yl)ethyl]butyramid,
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)ethyl]propionamid,
 30 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)ethyl]butyramid,
 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid a
 35 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid.
- Výhodnější jsou:
- N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]acetamid,
 40 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,
 N-[2-(5-fluor-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamid,
 45 N-[2-(5-fluor-1,2,3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamid,
 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,
 (R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,
 50 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid,
 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]acetamid,
 55 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,

N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid,

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)ethyl]propionamid,

5

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)ethyl]butyramid,

N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid a

10 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid.

Zvláště výhodné jsou:

(S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid,

15

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)ethyl]propionamid,

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)ethyl]butyramid,

20 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid a

N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid.

Mezi soli sloučeniny obecného vzorce I podle předloženého vynálezu patří například její farma-
 25 ceuticky přijatelné soli. Například se uvádějí soli s anorganickými bázemi, soli s organickými
 bázemi, soli s anorganickými kyselinami, soli s organickými kyselinami a soli s bazickými nebo
 kyselými aminokyselinami. Mezi výhodné příklady solí s anorganickými bázemi patří například
 soli alkalických kovů, jako jsou sodné soli a draselné soli, soli kovů alkalických zemin, jako jsou
 vápenaté soli a hořečnaté soli, soli hlinité a soli amonné. Mezi výhodné příklady solí s organický-
 30 mi bázemi patří například soli s trimethylaminem, soli s triethylaminem, pyridinem, pikolinem,
 2,6-lutidinem, ethanolaminem, diethanolaminem, triethanolaminem, cyklohexylaminem,
 dicyklohexylaminem a N,N'-dibenzylethylendiaminem. Mezi výhodné příklady solí s anorga-
 nickými kyselinami patří například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíko-
 vou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou a kyselinou fosforečnou. Mezi výhodné příklady solí
 35 s organickými kyselinami patří například soli s kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou
 trifluoroctovou, kyselinou ftalovou, kyselinou fumarovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou
 vinnou, kyselinou maleinovou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou, kyselinou jablečnou,
 methansulfonovou kyselinou, benzensulfonovou kyselinou nebo p-toluensulfonovou kyselinou.
 Mezi výhodné příklady solí s bazickými aminokyselinami patří například soli s argininem,
 40 lysinem a ornithinem. Mezi výhodné příklady solí s kyselými aminokyselinami patří například
 soli s kyselinou asparatovou a kyselinou glutamovou.

Mezi výhodné farmaceuticky přijatelné soli, mimo jiné, patří například soli s anorganickými
 kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina
 45 sírová a kyselina fosforečná, nebo soli s organickými kyselinami, jako je kyselina octová,
 kyselina ftalová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina maleinová, kyselina citronová,
 kyselina jantarová, kyselina methansulfonová a kyselina p-toluensulfonová, jestliže sloučenina
 obecného vzorce I má bazickou funkční skupinu (bazické funkční skupiny), soli s alkalickými
 kovy, jako jsou sodné soli a draselné soli, soli s kovy alkalických zemin, jako jsou vápenaté
 50 a hořečnaté soli, a amoniové soli, jestliže sloučenina obecného vzorce I má kyselou funkční
 skupinu (kyselé funkční skupiny).

Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu může být hydratována nebo
 solvatována.

55

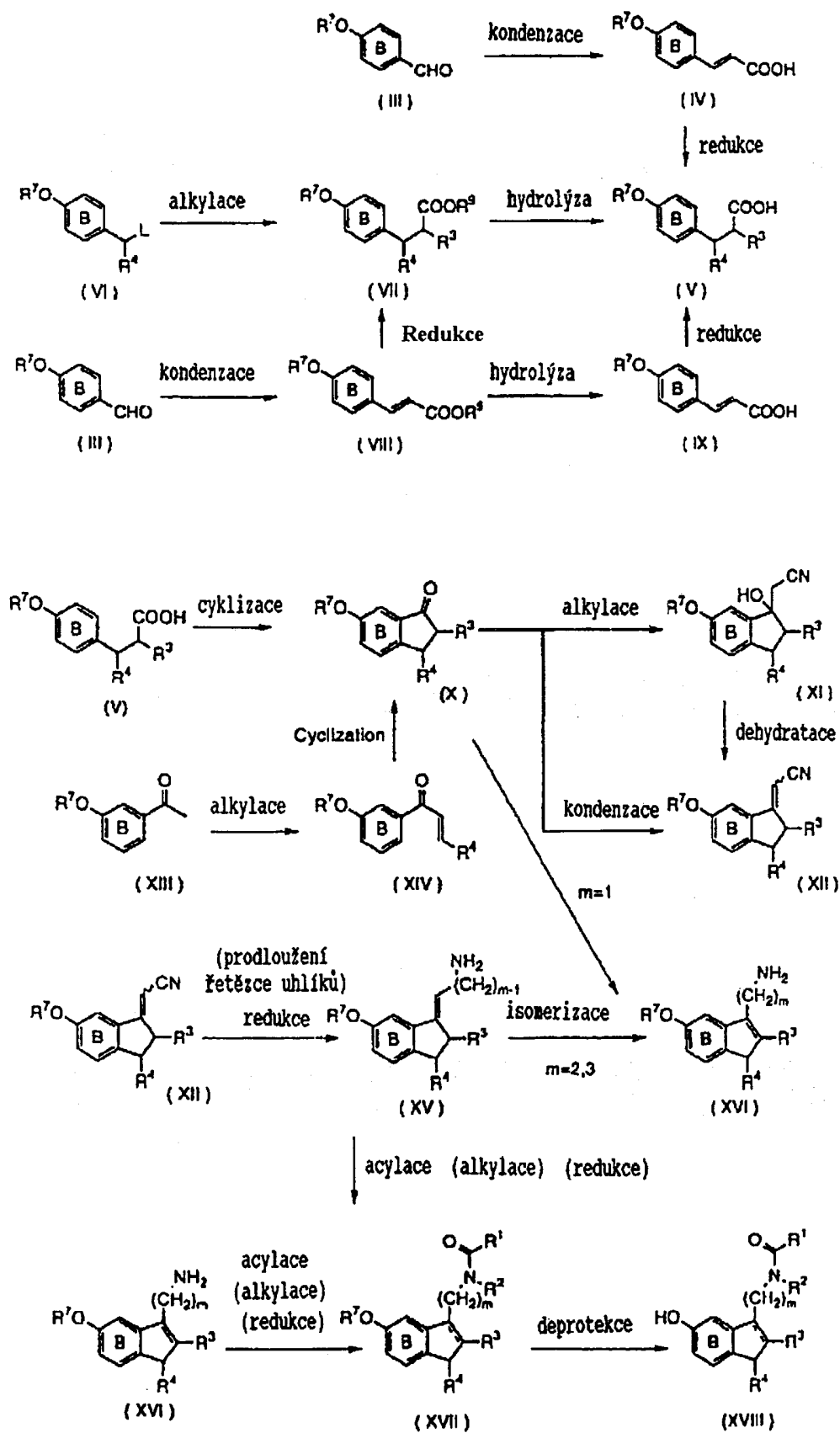
Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I a její soli (označované zde dále jako sloučenina obecného vzorce I) podle předloženého vynálezu je uveden níže.

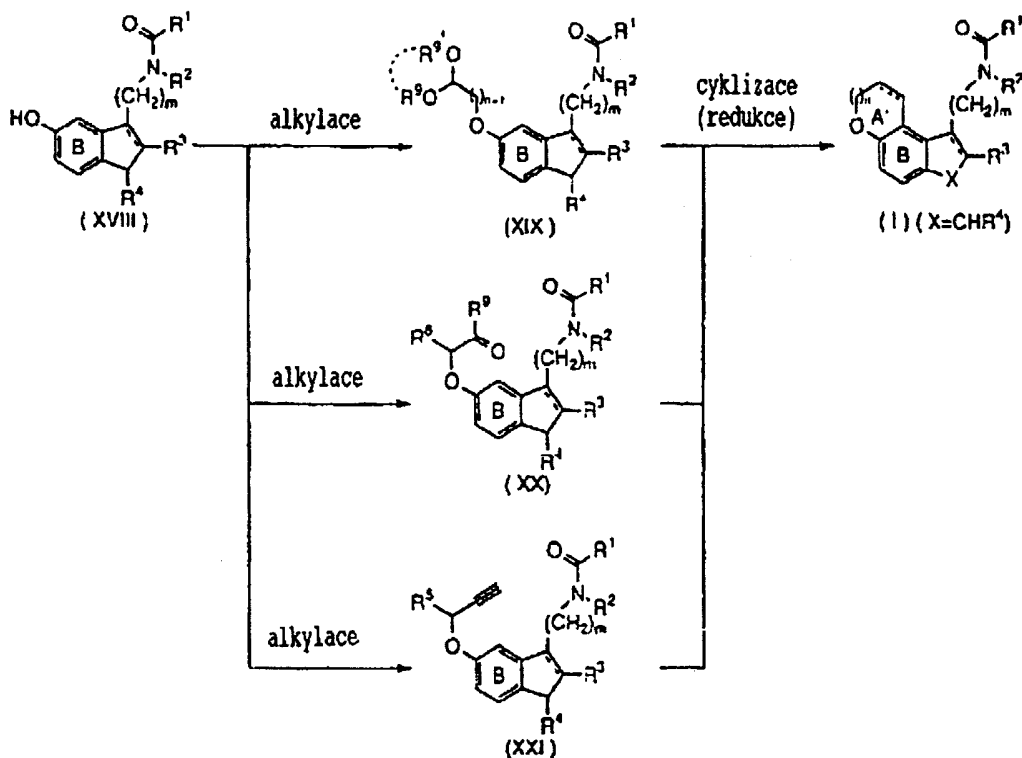
5 Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se může vyrábět podle například reakčních postupů ilustrovaných v následujících reakčních schématech nebo analogicky k těmto postupům.

10 Sloučeniny obecného vzorce III až LXXIV v následujících reakčních schématech zahrnují jejich soli, kterými jsou shora uvedené soli sloučeniny obecného vzorce I.

Symbole ve sloučeninách v následujících reakčních schématech znamenají jak shora uvedeno.

Reakční schéma 1:





Sloučenina obecného vzorce III se může vyrobit použitím způsobů známých z oblasti techniky, například použitím způsobů popsanych v Jikken Kagaku Koza (Přednášky experimentální chemie), 4. vydání, díl 21, strany 1 až 148 (vydáno Japonskou chemickou společností) nebo

Sloučenina obecného vzorce VI, v němž L znamená odcházející skupinu, jako je atom halogenu, alkylsulfonylová skupina, alkylsulfonyloxyskupina a arylsulfonyloxyskupina, a R^7 znamená popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, se může vyrábět způsoby známými z oblasti techniky, například použitím způsobů popsanych v Bull. Soc. Chim. Japan 64, 1410 (1991), J. Indian Chem. Soc. 66, 656 (1989), J. Med. Chem. 29, 1586 a 1904 (1986) nebo analogickými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce XIII se může vyrábět způsoby známými z oblasti techniky, například použitím způsobů popsanych v J. Chem. Soc. 4691 (1963), v Chem. Lett. 165 (1986) nebo analogickými způsoby.

Mezi atom halogenu L patří například atom fluoru, chloru, bromu a jodu. Mezi alkylsulfonylovou skupinu L patří například alkylsulfonylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku (např. methansulfonylová skupina, ethansulfonylová skupina atd.). Mezi alkylsulfonyloxyskupinu L patří například halogenovaná alkyl(s 1 až 5 atomy uhlíku)sulfonyloxyskupina (např. methansulfonyloxyskupina, ethansulfonyloxyskupina, trichlormethansulfonyloxyskupina atd.). Mezi arylsulfonyloxyskupinu L patří například substituovaná benzensulfonyloxyskupina (např. p-toluen-sulfonyloxyskupina, benzensulfonyloxyskupina atd.).

Jako sloučeniny ve shora uvedených reakčních schématech se mohou přímo používat, pokud jsou dostupné, komerční výrobky.

Sloučenina obecného vzorce IV se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce III a kyseliny malonové Knoevenagelovou kondenzací v přítomnosti báze. Jeden mol sloučeniny obecného vzorce III se nechá zreagovat s přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou s přibližně 1,0 až 2,0 mol kyseliny malonové. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný,

hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin atd. Báze se používá v množství přibližně 0,1 až 10,0 mol, s výhodou přibližně 0,1 až 5,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce III. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je pro reakční složky inertní. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová, atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je různá, podle použitých reakčních činidel a podle rozpouštědel. Obvykle se pohybuje mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 8 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 150 °C, s výhodou 0 až 130 °C. Produkt obecného vzorce IV se může používat v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce VIII (v němž R^9 znamená uhlovodíkovou skupinu) se může získávat reakcí fosfonáto-karbanionu, který se vyrobí reakcí trialkylfosfonoacetátu, sází se sloučeninou obecného vzorce III. Ta se získá jako jediná E- nebo Z-konfigurační forma izomeru nebo jako směs těchto E- a Z-izomerů. Mezi trialkylfosfonoacetát patří například triethylfosfonoacetát atd. Jeden mol sloučeniny obecného vzorce III se nechá zreagovat s přibližně 1,0 až 3,0 mol, s výhodou s přibližně 1,0 až 1,5 mol trialkylfosfonoacetátu. Mezi báze patří například hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, diizopropylamid lithný, hexamethyldisilazid lithný atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný atd. Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce III. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle inertním pro reakční složky. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle 1 až 50 hodin, s výhodou 1 až 10 hodin. Reakční teplota je obvykle -78 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Směs izomerů sloučeniny obecného vzorce VIII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce IX se může vyrábět hydrolyzou esterové části sloučeniny obecného vzorce VIII působením kyseliny nebo báze. U kyselé hydrolyzy se obvykle používají minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová atd., Lewisovy kyseliny, jako je chlorid boritý, fluorid boritý atd., kombinace Lewisovy kyseliny a thiolu nebo sulfidu, organické kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, kyselina p-toluensulfonová atd. U alkalické hydrolyzy se obvykle používají anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný atd., organické báze, jako je triethylamin, imidazol, formamidin atd. Tyto kyseliny a báze se používají v množstvích přibližně 0,5 až 10 mol, s výhodou přibližně 0,5 až 3,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce VIII. Reakce se s výhodou provádí buď bez rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan,

hexan atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 60 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 12 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200°C , s výhodou 0 až 120°C . Produkt obecného vzorce IX se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce VII (v němž R^9 znamená uhlovodíkovou skupinu) se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce VI s esterovým derivátem obecného vzorce $R^3\text{CH}_2\text{COOR}^9$ (v němž R^3 a R^9 znamenají jak shora uvedeno) v přítomnosti báze. Pro „uhlovodíkovou skupinu“ R^9 se odkazuje například na shora uvedenou „uhlovodíkovou skupinu“. R^7 mimo jiné s výhodou znamená nižší alkylovou skupinu (např. alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, izopropylová skupina atd.) nebo popřípadě substituovanou benzylovou skupinu. „Popřípadě substituovaná benzylová skupina“ může mít 1 až 3 substituenty, jako jsou atomy halogenu a alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v kterýchkoliv substituovatelných polohách benzylové skupiny. Konkrétně sem patří například benzylová skupina, p-chlorbenzylová skupina, p-methylbenzylová skupina atd.

Shora uvedený ester se používá v množství přibližně 1,0 a 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce VI. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný atd. Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce VI. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200°C , s výhodou -10 až 150°C . Produkt obecného vzorce VII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit způsoby dělení, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce VII, v níž R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku, se může vyrábět katalyticky redukcí sloučeniny obecného vzorce VIII v atmosféře vodíku v přítomnosti různých katalyzátorů. Mezi katalyzátory použitelné pro tuto reakci patří například oxid platičtý, platina na aktivním uhlí, paladium na aktivním uhlí, paladium na síranu barnatém, nikl, oxid mědnato-chromitý, rhodium, kobalt, ruthenium atd. Množství katalyzátoru, které se má používat, může být přibližně 5 až 1000 % hmotn., s výhodou přibližně 5 až 300 % hmotn. vzhledem ke sloučenině obecného vzorce VIII. Tato reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je

inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., organické kyseliny, jako je například kyselina mravenčí, kyselina octová atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je různá, podle aktivity a množství použitého katalyzátoru, obvykle mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 120 °C, s výhodou 20 až 80 °C. Tlak v této reakci je obvykle 0,1 až 10 MPa. K reakčnímu systému se mohou přidat přísady (promotory), které zvyšují aktivitu použitého katalyzátoru. Mezi kyselé přísady s výhodou používané pro tento účel patří například anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atd., organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina šťavelová, kyselina ftalová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina jantarová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová atd. S výhodou se používají také bazické přísady, které zahrnují například hydroxid sodný, hydroxid draselný atd. Produkt obecného vzorce VII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce V, v němž R^3 a R^4 znamenají atomy vodíku, se může vyrábět katalytickou redukcí sloučeniny obecného vzorce IV nebo sloučeniny obecného vzorce IX v atmosféře vodíku stejným způsobem jako při redukci, která poskytuje sloučeninu obecného vzorce VII.

Sloučenina obecného vzorce V se může vyrábět také hydrolýzou esterové části sloučeniny obecného vzorce VII kyselinou nebo bází. U kyselé hydrolýzy se používá například minerální kyselina, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, Lewisovy kyseliny, jako je chlorid boritý, fluorid boritý atd., kombinace Lewisovy kyseliny a thiolu nebo sulfidu, organické kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, kyselina p-toluensulfonová atd. U alkalické hydrolýzy se obvykle používají anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný atd., organické báze, jako je triethylamin, imidazol, formamidin atd. Tyto kyseliny a báze se používají v množství přibližně 0,5 až 10 mol, s výhodou přibližně 0,5 až 6,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce VII. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 60 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 12 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200 °C, s výhodou 0 až 120 °C. Produkt obecného vzorce V se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XIV se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce XIII a aldehydového derivátu obecného vzorce R^4CHO (v němž R^4 znamená jak shora uvedeno), aldolovou kondenzací v přítomnosti báze. Získává se jako jediná E-forma nebo Z-forma

konfiguračního izomeru nebo jako směs těchto E- a Z-izomerů. Aldehydová derivát se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XIII. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylamino-pyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiump-diizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Tyto báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XIII. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd. nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle -78 až 200 °C, s výhodou -10 až 150 °C. Produkt obecného vzorce XIV se může vyrobit také tak, že se aldolový meziprodukt získaný v přítomnosti báze, jako je lithiump-diizopropylamid, podrobí dehydrataci za teploty místnosti nebo za zahřívání v přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako je kyselina p-toluensulfonová. Produkt obecného vzorce XIV se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce X se může vyrábět tak, že se sloučenina obecného vzorce V nebo sloučenina obecného vzorce XIV podrobí cyklizaci. Tato cyklizace se provádí způsobem známým z oblasti techniky, například zahřátím, způsobem používajícím kyselou látku, způsobem zahrnujícím reakci s halogenačním činidlem a potom provedením cyklizace v přítomnosti Lewisovy kyseliny nebo analogickými způsoby.

Cyklizace za zahřívání se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní vůči reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například vysokovroucí uhlovodíky, jako je 1,2,3,4-tetrahydronaftalen, vysokovroucí ethery, jako je difenylether, dimethylether diethylenglykolu atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 10 hodinami. Reakční teplota je obvykle 100 až 300 °C, s výhodou 100 až 200 °C.

V případě, že se cyklizace provádí použitím kyselých látek, mezi kyselou látku patří například oxychlorid fosforečný, oxid fosforečný, oxid fosforitý, thionylchlorid, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina polyfosforečná, kyselina p-toluensulfonová atd. Kyselá látka se používá v množství přibližně 0,5 až 100 mol, s výhodou přibližně 5,0 až 20 mol na mol sloučeniny obecného vzorce V nebo sloučeniny obecného vzorce XVI. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., anhydridy kyselin, jako je anhydrid kyseliny octové atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a

12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C.

V případě, že se cyklizace provádí v přítomnosti Lewisovy kyseliny po tom, co se sloučenina obecného vzorce V nechá zreagovat s halogenačním činidlem, mezi příklady halogenačního činidla patří thionylhalogenidy, jako je thionylchlorid, thionylbromid atd., fosforylhalogenidy, jako je fosforylchlorid, fosforylbromid atd., halogenidy fosforu, jako je chlorid fosforečný, chlorid fosforitý, bromid fosforečný, bromid fosforitý atd., oxalylhalogenidy, jako je oxalylchlorid atd., fosgen atd. Halogenační činidlo se používá v množství přibližně 1,0 až 30 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 10 mol na mol sloučeniny obecného vzorce V. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200 °C, s výhodou -10 až 120 °C. Produkt se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií. Mezi Lewisovy kyseliny, které se používají v další cyklizaci, patří například bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinečnatý, bezvodý chlorid železitý atd. Lewisova kyselina se používá v množství přibližně 0,1 až 20 mol, s výhodou přibližně 0,2 až 5,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce V. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., halogenované uhlovodíky, jako je monochlorbenzen, dichlorbenzen, 1,2,4-trichlorbenzen, dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou -5 až 120 °C. Produkt obecného vzorce X vyrobený shora uvedenou cyklizační reakcí se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XII se může vyrobit reakcí karbaniontu, který se vytvoří reakcí acetonitrilu s bází, se sloučeninou obecného vzorce X. Získá se tak sloučenina obecného vzorce XI. Následuje dehydratace výsledné sloučeniny obecného vzorce XI. Sloučenina obecného vzorce XII se získává jako jediná E-forma nebo Z-forma konfiguračního izomeru nebo jako směs takových E- a Z-izomerů. Acetonitril se používá v množství přibližně 1,0 až 3,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,3 mol na mol sloučeniny obecného vzorce X. Mezi báze patří například hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy, jako je amid sodný, lithiumpdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Tyto báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce X. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle

-78 až 200 °C, s výhodou -78 až 50 °C. Získaný produkt se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

5

Mezi katalyzátory, které se používají při dehydrataci, patří například kyselinové katalyzátory, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, hydrogensíran draselný, kyselina šťavelová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová, komplex fluoridu boritého s etherem atd., bazické katalyzátory, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd. Jestliže je to žádoucí, může se použít také dehydratační činidlo, jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, oxid hlinitý, oxid sodný, oxychlorid fosforečný, thionylchlorid nebo methansulfonylchlorid. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C.

20

Sloučenina obecného vzorce XII se může vyrábět také reakcí fosfonátového karbaniontu, který se připraví reakcí dialkyl-kyanmethylfosfonátu s bází, se sloučeninou obecného vzorce X. Získá se tak jako jediná E-forma nebo Z-forma konfiguračního izomeru nebo jako směs takových E- a Z-izomerů. Mezi dialkyl-kyanmethylfosfonáty patří například diethylkyanmethylfosfonát atd. Dialkyl-kyanmethylfosfonát se používá v množství přibližně 1,0 až 3,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce X. Mezi báze patří například hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiump-diizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný atd. Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce X. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 1 hodinou a 50 hodinami, s výhodou mezi 1 hodinou a 10 hodinami. Reakční teplota je obvykle -78 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Směs izomerů sloučeniny obecného vzorce XII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

35

40

Rozšíření uhlíkového řetězce v postranním řetězci sloučeniny obecného vzorce XII se může provádět reakcemi rozšiřování uhlíkového řetězce známými z oblasti techniky, například reakcí zahrnující hydrolýzou kyanové skupiny za alkalických nebo kyselých podmínek, kterou se převede na karboxylovou skupinu, nebo převedení karboxylu na formu esteru, který se pak podrobí redukci za vzniku alkoholu s následující halogenací a kyanací.

45

Sloučenina obecného vzorce XV se může vyrábět redukcí sloučeniny obecného vzorce XII. Mezi redukční činidla, která se používají, patří například hydridy kovů, jako je hydrid hlinitý, diizobutylaluminiumhydrid atd., komplexní hydridy kovů, jako je hydridohlinitan lithný, hydridoboritan sodný atd. nebo se používá hydrogenační katalyzátor, který zahrnuje například Raneyův nikl, Raneyův kobalt atd. Pokud se týká množství redukujícího činidla, hydrid kovů se používá v množství přibližně 1,0 až 10 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 3,0 mol na mol

55

sloučeniny obecného vzorce XII, přičemž komplexní hydrid kovu se používá v množství přibližně 1,0 až 10 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 3,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XII. U hydrogenace se takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, používá v množství přibližně 10 až 100 % hmotn., s výhodou přibližně 80 až 300 % hmotn. vzhledem ke
 5 sloučenině obecného vzorce XII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethyl-
 10 acetamid atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. V případě, že se používá takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, se mohou k reakčnímu systému přidat aminy, jako je amoniak, aby se zabránilo možným vedlejším reakcím. Reakční doba se mění podle aktivity katalyzátoru a podle použitého množství katalyzátoru. Obvykle je mezi 1 a 100 hodinami, s výhodou mezi 1 a 50 hodinami.
 15 Reakční teplota je obvykle 0 až 120 °C, s výhodou 20 až 80 °C. V případě, že se používá takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, je tlak vodíku obvykle 0,1 až 10 MPa. Produkt obecného vzorce XV se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací
 20 a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XVI s $m = 2$ nebo 3 se může vyrábět izomerizováním sloučeniny obecného vzorce XV kyselinou. Mezi kyselé katalyzátory, které se používají, patří například anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná,
 25 kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atd., organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina šťavelová, kyselina ftalová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina maleinová, kyselina citronová, kyselina jantarová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová atd., komplex fluoridu boritého s etherem atd. Kyselé katalyzátory se používají v množství přibližně 0,01 až 10 mol, s výhodou přibližně
 30 0,01 až 5,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XV. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen,
 35 toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 2 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200 °C, s výhodou -10 až 100 °C. Produkt obecného vzorce XVI se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi
 40 nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XVI, v němž m znamená číslo 1, se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce X s trimethylsilylkyanidem v přítomnosti Lewisovy kyseliny a následujícím
 45 zreagováním výsledného meziprojektu s kyselinou, aby se odstranila trimethylsilyloxyskupina. Potom se zredukuje kyanová skupina. Mezi Lewisovy kyseliny patří například jodid zinečnatý, bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinečnatý, bezvodý chlorid železitý atd. Katalyzátor typu Lewisovy kyseliny se používá v množství přibližně 0,01 až 10 mol, s výhodou přibližně
 50 0,01 až 1,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce X. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-di-
 methoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., nebo vhodná
 55 směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 12 hodinami, s výhodou

mezi 30 minutami a 3 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200°C , s výhodou -10 až 100°C . Produkt se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií. Potom se shora uvedený produkt nechá zreagovat s kyselinou. Mezi kyseliny s výhodou patří anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atd., organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina šťavelová, kyselina ftalová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina maleinová, kyselina citronová, kyselina jantarová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová atd., komplex fluoridu boritého s etherem atd. Kyselina se používá v množství přibližně 1 až 100 mol, s výhodou přibližně 1 až 10 mol na mol sloučeniny obecného vzorce X. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, která je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200°C , s výhodou 20 až 150°C . Redukce kyanové skupiny ve výsledné sloučenině se může provádět za stejných podmínek, jak jsou podmínky při výrobě sloučeniny obecného vzorce XV ze sloučeniny obecného vzorce XII. Produkt obecného vzorce XVI se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XVII se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XVI s karboxylovou kyselinou nebo její soli nebo jejich reaktivním derivátem. Mezi karboxylové kyseliny patří například sloučeniny obecného vzorce $\text{R}^1\text{-COOH}$ (v němž R^1 znamená jak shora uvedeno). Mezi reaktivní deriváty karboxylové kyseliny patří například halogenidy kyselin (například chloridy kyselin, bromidy kyselin atd.), amidy kyselin (např. amidy pyrazolu, imidazolu, benzotriazolu atd. kyselin), anhydridy kyselin (např. anhydridy alifatických karboxylových kyselin s 1 až 6 atomy uhlíku, jako jsou anhydridy kyseliny octové, anhydridy kyseliny propionové, anhydridy, kyseliny máselné atd.), azidy kyselin, aktivní estery (např. diethoxyfosfáty, difenoxifosfáty, p-nitrofenylestery, 2,4-dinitrofenylestery, kyanmethylestery, penta-chlorfenylestery, estery s N-hydroxysukcinimidem, estery s N-hydroxyftalimidem, estery s 1-hydroxybenzotriazolem, estery se 6-chlor-1-hydroxybenzotriazolem, estery s 1-hydroxy-1H-2-pyridonem atd.), aktivní thioestery (např. 2-pyridyl-thioestery, 2-benzothiazolyl-thioestery atd.) atd.

Místo použití shora uvedeného reaktivního derivátu se karboxylová kyselina nebo její sůl může přímo zreagovat se sloučeninou obecného vzorce XVI v přítomnosti vhodného kondenzačního činidla. Mezi kondenzační činidla patří například N,N'-disubstituované karbodiimidy, jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (WSC) atd., azolidy, jako je N,N'-karbonyldiimidazol atd., dehydratační činidla, jako je N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, oxychlorid fosforečný, alkoxyacetyleny atd., 2-halogenpyridiniové soli, jako je 2-chlormethylpyridinium-jodid, 2-fluor-1-methylpyridinium-jodid atd. Předpokládá se, že reakce s kondenzačním činidlem může probíhat přes reaktivní derivát použité karboxylové kyseliny. Karboxylové kyselina obecného vzorce $\text{R}^1\text{-COOH}$ (v němž R^1 znamená jak shora uvedeno) nebo její reaktivní derivát se používají obvykle v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVI. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je

N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. V případě, kdy se jako reaktivní deriváty karboxylových kyselin použijí halogenidy kyselin, se reakce může provádět v přítomnosti činidla odstraňujícího kyselinu, aby se z reakčního systému odstranil uvolňovaný halogenvodík. Mezi činidla odstraňující kyselinu patří například bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd. Je žádoucí, aby takové činidlo, které odstraňuje kyselinu, bylo přidáno do reakčního systému předem. Reakční doba se mění, podle použitých reakčních činidel a podle rozpouštědel a je obvykle mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 4 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 100 °C, s výhodou 0 až 70 °C.

Sloučenina obecného vzorce XVII se může vyrábět také, přičemž je doprovázena izomerizací v reakčním systému, následujícím postupem. Karboxylová kyselina obecného vzorce $R^1\text{-COOH}$ (v němž R^1 znamená jak shora uvedeno) nebo její reaktivní derivát se přidá ke sloučenině obecného vzorce XV. Směs se míchá 5 minut až 3 hodiny, s výhodou 10 minut až 1 hodinu, za kyselých podmínek, při 0 až 100 °C, s výhodou při 0 až 70 °C. Potom se reakční směs podrobí acylaci přidáním shora uvedeného činidla odstraňujícího kyselinu. Karboxylová kyselina nebo její reaktivní derivát se používá obvykle v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XV. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Takto získaný produkt obecného vzorce XVII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Pro výrobu opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce XVII se použije způsob, který zahrnuje podrobení sloučeniny obecného vzorce XV redukcí použitím katalyzátoru pro asymetrickou redukci, např. komplexu transitní kov – opticky aktivní fosfin. Potom se výsledný produkt podrobí acylaci. Jako uvedený komplex transitní kov – opticky aktivní fosfin lze uvést například komplex ruthenium – opticky aktivní fosfin. S výhodou se používají ruthenium-2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl-deriváty včetně dirutheniumtetrachlor-bis[2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl]triethylaminu a [2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl]rutheniumdiacetátu. Reakční podmínky jsou v podstatě stejné jako podmínky výroby opticky aktivního aminalkylového derivátu ze sloučeniny obecného vzorce XXXV, který bude popsán níže. Podmínky acylace takto získaného opticky aktivního aminalkylového derivátu jsou v podstatě stejné jako podmínky výroby sloučeniny obecného vzorce I ze sloučeniny obecného vzorce XXXVI, která bude popsána níže.

Pro výrobu opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce XVII se používá také způsob, který zahrnuje podrobení acylované sloučeniny obecného vzorce XV redukcí použitím katalyzátoru pro asymetrickou redukci, např. komplexu transitní kov – opticky aktivní fosfin. Jako komplex transitní kov – opticky aktivní fosfin lze uvést například komplex ruthenium – opticky aktivní fosfin. S výhodou se používají ruthenium-2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl-deriváty včetně dirutheniumtetrachlor-bis[2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl]triethylaminu a [2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl]rutheniumdiacetátu. Reakční podmínky jsou v podstatě stejné

jako podmínky výroby opticky aktivního aminalkylového derivátu ze sloučeniny obecného vzorce XXXV, která bude popsána níže. Podmínky acylace sloučeniny obecného vzorce XV jsou v podstatě stejné jako podmínky při výrobě sloučeniny obecného vzorce I ze sloučeniny obecného vzorce XXXVI, která bude popsána níže.

5

Pro získání sloučeniny obecného vzorce XVII, v němž R^2 znamená alkylovou skupinu, se acylovaná sloučenina, získaná podle shora uvedeného postupu, alkyluje odpovídajícím alkylačním činidlem (např. alkylhalogenidy a sulfonáty s alkoholy) v přítomnosti báze. Alkylační činidlo se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVII, která jím má být alkylována. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný, atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVII. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 $^{\circ}\text{C}$, s výhodou -10 až 150 $^{\circ}\text{C}$. Produkt obecného vzorce XVII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

35

Pro získání sloučeniny obecného vzorce XVII, v níž se redukuje skupina dvojná vazba, se skupina dvojná vazba ve sloučenině obecného vzorce XVII katalyticky redukuje za stejných podmínek, jako jsou podmínky při výrobě sloučeniny obecného vzorce VII ze sloučeniny obecného vzorce VIII.

40

Sloučenina obecného vzorce XVIII se může vyrobit odstraněním chránicí skupiny (deprotekcí) hydroxylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce XVII. Stupeň deprotekcce se provádí způsoby známými z oblasti techniky. Lze například odkázat na kapitulu „Protection for Phenols and Catechols“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ T. W. Greena (druhé vydání, 1991).

45

50

55

Sloučenina obecného vzorce XIX se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XVIII s odpovídajícím alkylačním činidlem (např. alkylhalogenidy, sulfonáty s alkoholy atd.) v přítomnosti báze. Alkylační činidlo se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVIII. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., a alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až

- 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVIII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Produkt obecného vzorce XIX se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.
- 15 Sloučenina obecného vzorce XX (v němž R^8 znamená atom vodíku, atom halogenu, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou alkoxykupinu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, kyanovou skupinu nebo popřípadě substituovanou aminovou skupinu, R^9 znamená uhlovodíkovou skupinu a další symboly znamenají jak shora uvedeno) se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XVIII s odpovídajícím α -halogenketonem (např. α -chlorketonem, α -bromketonem, α -jodketonem atd.) v přítomnosti báze. α -Halogenketon se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVIII. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylamino-pyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumpdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., a alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný atd., Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVIII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol, atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Produkt obecného vzorce XX se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.
- 45 Sloučenina obecného vzorce XXI se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XVIII s odpovídajícím alkylačním činidlem (např. substituovanými acetylenalkylhalogenidy, sulfonáty se substituovanými acetylenovými alkoholy atd.) v přítomnosti báze. Alkylační činidlo se používá v množství přibližně 1,0 až 20 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 10 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVIII. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný, atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylamino-pyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumpdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid

sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVIII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Produkt obecného vzorce XXI se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce I se může vyrábět cyklizací sloučeniny obecného vzorce XIX, XX nebo XXI známou z oblasti techniky. Cyklizace se může provádět například zahřátím sloučeniny, použitím kyselé látky, použitím bazické látky nebo analogickými způsoby.

Cyklizace za zahřívání se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například vysokovroucí uhlovodíky, jako je 1,2,3,4-tetrahydronaftalen, brombenzen atd., vysokovroucí ethery, jako je difenylether, dimethylether diethylenglykolu atd., N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 10 hodinami. Reakční teplota je obvykle 100 až 300 °C, s výhodou 150 až 250 °C.

V případě, že se cyklizace provádí použitím kyselých látek, mezi kyselé látky patří například oxychlorid fosforečný, oxid fosforečný, oxid fosforitý, thionylchlorid, kyselina bromovodíková, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina polyfosforečná, kyselina p-toluensulfonová atd. Kyselé látky se používá v množství přibližně 0,5 až 100 mmol, s výhodou přibližně 5,0 až 20 mmol na mol sloučeniny obecného vzorce XIX, XX nebo XXI. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., anhydridy kyselin, jako je anhydrid kyseliny octové atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C.

V případě, že se cyklizace provádí použitím bazických látek, mezi bazické látky patří například hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný atd. Bazická látka se používá v množství přibližně 0,5 až 100 mol, s výhodou přibližně 2,0 až 20 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XIX, XX nebo XXI. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C.

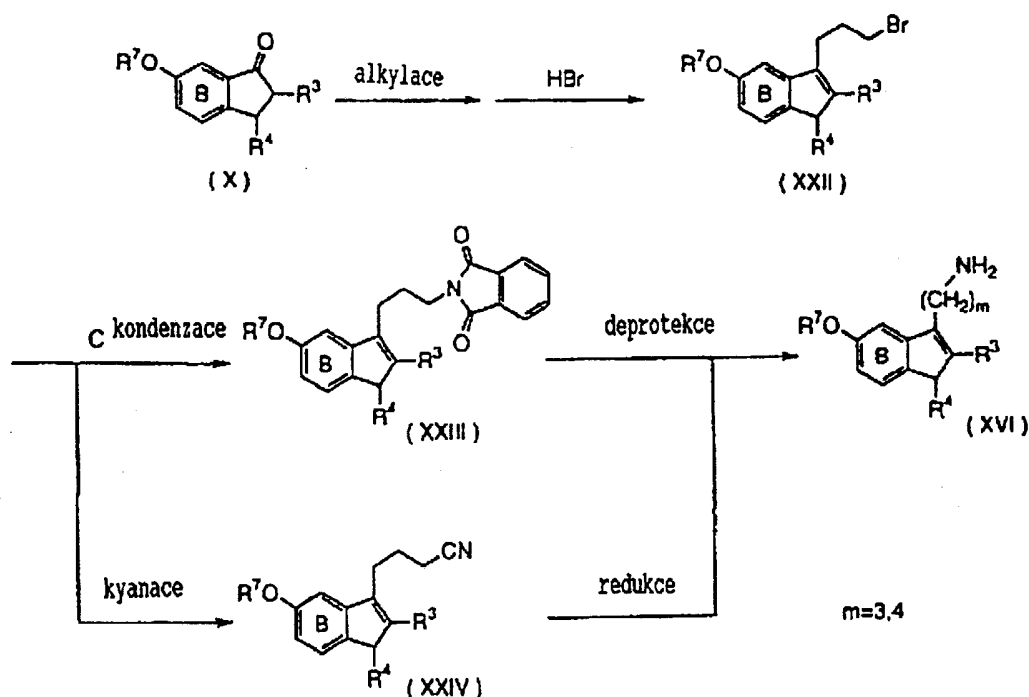
Produkt obecného vzorce I získaný shora uvedenou cyklizací se může izolovat z reakční směsi způsoby známými z oblasti techniky a může se snadno vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

5

Pro získání sloučeniny obecného vzorce I, v němž je zredukováána dvojná vazba, se skupina dvojně vazby ve sloučenině obecného vzorce I katalyticky redukuje za stejných podmínek, jako jsou podmínky pro výrobu sloučeniny obecného vzorce VII ze sloučeniny obecného vzorce VIII.

10

Reakční schéma 2:



Sloučenina obecného vzorce XXII se může vyrábět alkylací sloučeniny obecného vzorce X a následujícím zreagováním s kyselinou bromovodíkovou. Pro alkylaci se připraví Grignardovo činidlo z cyklopropylbromidu a hořčíku zředěné inertním rozpouštědlem a pak se použije pro sloučeninu obecného vzorce X. Výroba Grignardova činidla z cyklopropylbromidu se může provádět způsoby známými z oblasti techniky. Hořčík se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na mol cyklopropylbromidu. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 10 hodinami, s výhodou mezi 15 minutami a 3 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 150 °C, s výhodou 40 až 80 °C. V reakční směsi může být přítomno malé množství jodu. Takto vyrobené Grignardovo činidlo se nechá za teploty místnosti dokončit reakci. Potom, po odstranění rozpouštědla destilací nebo bez jeho odstranění, se Grignardovo činidlo zředí rozpouštědlem, které se k němu přidá, přikape se k němu sloučenina obecného vzorce X a nechá se s ním reagovat. Sloučenina obecného vzorce X se použije v množství přibližně 0,4 až 3,0 mol, s výhodou přibližně 0,4 až 1,0 mol na mol Grignardova činidla. Rozpouštědlo, které se používá pro zředění Grignardova činidla, není specificky definováno, pokud v něm zamýšlená reakce probíhá. Zahrnuje například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd.,

halogenované uhlovodíky, jako je chlortoluen atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd. nebo vhodnou směs těchto rozpouštědel. Rozpouštědla pro zředění se používají v množství přibližně 1,0– až 30–násobek objemu, s výhodou přibližně 1,0– až 15–násobek objemu vzhledem ke Grignardovu činidlu. Reakční doba je obvykle mezi 5 10 minutami a 10 hodinami, s výhodou mezi 15 minutami a 3 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 150 °C, s výhodou 40 až 100 °C. Produkt se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií. Bromovodíková kyselina se používá 10 v množství přibližně 1,0 až 30 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 5,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce X. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní vůči reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, 15 cyklohexan, hexan atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 1 hodinou a 60 hodinami, s výhodou mezi 1 hodinou a 15 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 0 až 80 °C. Produkt obecného vzorce XXII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat 20 obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

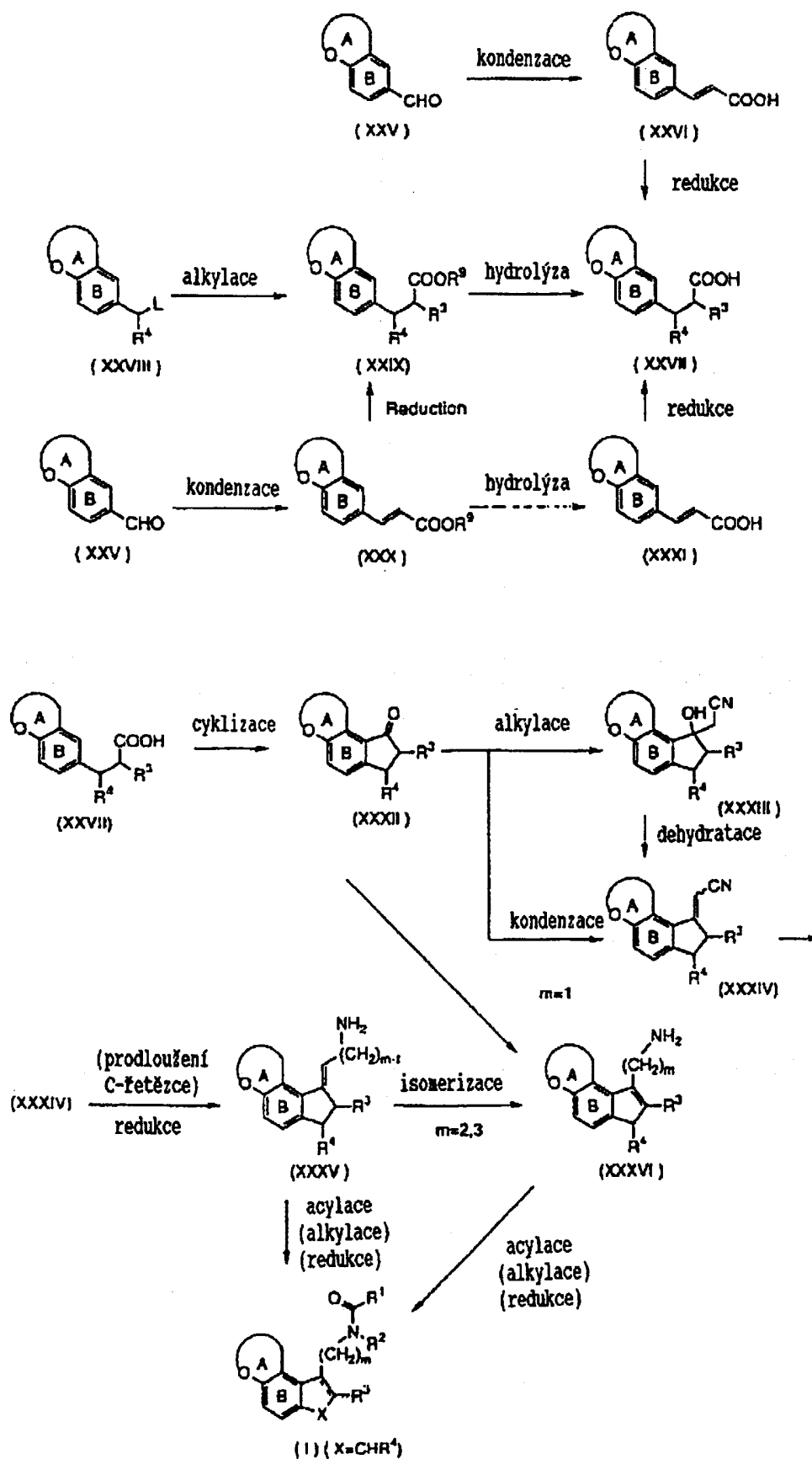
Sloučenina obecného vzorce XXIII se může vyrábět zreagováním sloučeniny obecného vzorce XXII s ftalimidem draselným. Ftalimid draselný se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, 25 s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXII. Kondenzace sloučeniny obecného vzorce XXII s ftalimidem draselným se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám, a popřípadě v přítomnosti báze. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, 30 uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4–dimethylaminopyridin, N,N–dimethylanilin, N–methylpiperidin, N–methylpyrrolidin, N–methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, 35 jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc–butoxid draselný atd. Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXII. Mezi rozpouštědla patří například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2–dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N–dimethylformamid, N,N–di- 40 methylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2–dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 20 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 8 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 150 °C, s výhodou 20 až 80 °C. Produkt obecného vzorce XXIII se může použít 45 v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XXIV se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XXII 50 s kyanovou sloučeninou. Mezi kyanové sloučeniny patří například kyanid sodný, kyanid draselný a jejich směs. Může se vyrábět v reakčním systému zreagováním kyanovodíku s bazickým materiálem, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán sodný nebo uhličitán draselný. Kyanová sloučenina se používá v množství přibližně 0,8 až 10 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, 55 které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv

rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichloroethan, chlorbenzen, o-dichlorbenzen atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Může se použít také kombinace vody a ve vodě nerozpustného nebo ve vodě špatně rozpustného organického rozpouštědla, které se vybere ze shora uvedených rozpouštědel, v přítomnosti katalyzátoru fázového přenosu. Mezi katalyzátory fázového přenosu patří například kvarterní amoniové soli, jako je tetrabutylamoniumbromid, benzyltriethylamoniumchlorid atd., a kvarterní fosfoniové soli. Katalyzátor fázového přenosu se používá v množství přibližně 0,001 až 10 mol, s výhodou přibližně 0,005 až 0,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXII. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 20 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 8 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 20 až 150 °C. Produkt obecného vzorce XXIV se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XVI se může vyrábět rozkladem imidoskupiny ve sloučenině obecného vzorce XXIII. Při této reakci se obecně 1 mol sloučeniny obecného vzorce XXIII nechá zreagovat s přibližně 1,0 až 20 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 5,0 mol aminů, jako je methylamin, ethylamin atd., hydrazinů, jako je hydrazin, fenyldiazin atd., sulfidů alkalických kovů, jako je siřník sodný, siřník draselný atd., minerálních kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová atd. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 12 až 100 °C. Produkt obecného vzorce XVI se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií. Sloučenina obecného vzorce XVI se může vyrábět také redukcí kyanové skupiny ve sloučenině obecného vzorce XXIV stejným způsobem jako při výrobě sloučeniny obecného vzorce XV ze sloučeniny obecného vzorce XII.

Reakční schéma 3



Sloučenina obecného vzorce XXV se může vyrábět způsoby známými z oblasti techniky, například způsoby popsány v J. Org. Chem. 49, 409 (1984) a J. Indian Chem. Soc. 36, 76 (1959) nebo analogickými způsoby.

5

Sloučenina obecného vzorce XXVIII (v němž L znamená odcházející skupinu, jako je atom halogenu, alkylsulfonylová skupina, alkylsulfonyloxyskupina nebo arylsulfonyloxyskupina) se mohou vyrábět způsoby známými z oblasti techniky, například způsoby popsány J. Chem. Soc. 2455 (1956) a tamtéž 4665 (1958) nebo analogickými způsoby.

10

Atom halogenu jako skupina L zahrnuje například atom fluoru, chloru, bromu, jodu atd. Alkylsulfonylová skupina jako skupina L zahrnuje například alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku (např. methansulfonylovou skupinu, ethansulfonylovou skupinu atd.) atd. Alkylsulfonyloxyskupina jako skupina L zahrnuje například popřípadě halogenovanou alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku (např. methansulfonyloxyskupinu, ethansulfonyloxyskupinu, trichlormethansulfonyloxyskupinu atd.) atd. Arylsulfonyloxyskupina jako skupina L zahrnuje například popřípadě substituovanou benzensulfonyloxyskupinu (např. p-toluensulfonyloxyskupinu, benzensulfonyloxyskupinu atd.) atd.

15

20

Jelikož sloučeniny ve shora uvedených reakčních schématech jsou komerční produkty, jestliže jsou dostupné, mohou se používat přímo.

25

Sloučenina obecného vzorce XXVI se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce XXV a kyseliny malonové Knoevenagelovu kondenzací v přítomnosti báze stejným způsobem jako shora uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce IV ze sloučeniny obecného vzorce III. Jeden mol sloučeniny obecného vzorce XXV se nechá zreagovat s přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou s přibližně 1,0 až 2,0 mol kyseliny malonové. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd. Báze se používá v množství přibližně 0,1 až 10,0 mol, s výhodou přibližně 0,1 až 5,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXV. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je pro reakční složky inertní. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je různá, podle použitých reakčních činidel a podle rozpouštědel. Obvykle se pohybuje mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 8 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 150 °C, s výhodou 0 až 130 °C. Produkt obecného vzorce XXVI se může používat v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

45

50

Sloučenina obecného vzorce XXX se může vyrábět reakcí fosfonát-karbanionu, který se vyrobí reakcí trialkylfosfonoacetátu s bází, se sloučeninou obecného vzorce XXV stejným způsobem jako shora uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce VIII ze sloučeniny obecného vzorce III. Tato sloučenina obecného vzorce XXX se získá jako jediná E- nebo Z-konfigurační forma izomeru nebo jako směs těchto E- a Z-izomerů. Mezi trialkylfosfonoacetát, jak bylo shora uvedeno, patří například ethyldiethylfosfonoacetát atd. Jeden mol sloučeniny obecného vzorce XXV se nechá zreagovat s přibližně 1,0 až 3,0 mol, s výhodou s přibližně 1,0 a 1,5 mol dialkylalkylfosfonoacetátu. Mezi báze patří například hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, diizopropylamid lithný, hexamethyl-

55

disilazid lithný atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXV. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle inertním pro reakční složky. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle 1 až 50 hodin, s výhodou 1 až 10 hodin. Reakční teplota je obvykle -78 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Směs izomerů sloučeniny obecného vzorce XXX se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XXXI se může vyrábět hydrolyzou esterové části sloučeniny obecného vzorce XXX působením kyseliny nebo báze stejným způsobem, jako je shora uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce IX ze sloučeniny obecného vzorce VIII. U kyselé hydrolyzy se obvykle používají minerální kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová atd., Lewisovy kyseliny, jako je chlorid boritý, fluorid boritý atd., kombinace Lewisovy kyseliny a thiolu nebo sulfidu, organické kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, kyselina p-toluensulfoná atd. U alkalické hydrolyzy se obvykle používají hydroxidy kovů, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý atd., uhličitany kovů, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd., organické báze, jako je triethylamin, imidazol, formamidin, atd. Tyto kyseliny a báze se používají v množstvích přibližně 0,5 až 10 mol, s výhodou přibližně 0,5 až 3,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXX. Reakce se s výhodou provádí buď bez rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda atd. nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 60 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 12 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200 °C, s výhodou 0 až 120 °C. Produkt obecného vzorce XXXI se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XXIX se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XXVIII s esterovým derivátem obecného vzorce $R^3CH_2COOR^9$ (v němž R^3 a R^9 znamenají jak shora uvedeno) v přítomnosti báze stejným způsobem jako je shora uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce VII ze sloučeniny obecného vzorce VI. „Uhlovodíková skupina“ jako R^9 zahrnuje například shora uvedenou „uhlovodíkovou skupinu“. Ze shora uvedených příkladů uhlovodíkové skupiny R^9 s výhodou znamená nižší alkylovou skupinu (např. alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je methylová, ethylová, izopropylová skupina atd.) nebo popřípadě substituovanou benzylovou skupinu. „Popřípadě substituovaná benzylová skupina“ může mít 1 až 3 substituenty, jako jsou atomy halogenu nebo alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, v kterýchkoliv substituovatelných polohách benzylové skupiny. Konkrétně sem patří například benzylová skupina, p-chlorbenzylová skupina, p-methylbenzylová skupina atd.

Esterový derivát se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXVIII. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhlíčan sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXVIII. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou -10 až 150 °C. Produkt obecného vzorce XXIX se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit způsoby dělení, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XXIX se může vyrábět také katalyticky redukcí sloučeniny obecného vzorce XXX v atmosféře vodíku v přítomnosti různých katalyzátorů stejným způsobem jako při shora uvedené katalytické redukcí sloučeniny obecného vzorce VIII na sloučeninu obecného vzorce VII. Mezi katalyzátory použitelné pro tuto reakci patří například oxid platičitý, platina na aktivním uhlí, paladium na aktivním uhlí, paladium na síranu barnatém, nikl, oxid mědnato-chromitý, rhodium, kobalt, ruthenium atd. Množství katalyzátoru, které se používá, může být přibližně 5 až 1000 % hmotn., s výhodou přibližně 5 až 300 % hmotn. vzhledem ke sloučenině obecného vzorce XXX. Tato reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., organické kyseliny, jako je například kyselina mravenčí, kyselina octová atd., voda atd. nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je různá, podle aktivity a množství použitého katalyzátoru, obvykle mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 120 °C, s výhodou 20 až 80 °C. Tlak v této reakci je obvykle 0,1 až 10 MPa. K reakčnímu systému se mohou přidat přísady (promotory), které zvyšují aktivitu použitého katalyzátoru. Mezi kyselé přísady s výhodou používané pro tento účel patří například anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atd., organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina šťavelová, kyselina fthalová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina jantarová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová atd. S výhodou se používají také bazické přísady, které zahrnují například hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., Produkt obecného vzorce XXIX se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XXVII se může vyrábět katalytickou redukcí sloučeniny obecného vzorce XXVI nebo sloučeniny obecného vzorce XXXI v atmosféře vodíku stejným způsobem jako při shora uvedené katalytické redukci sloučeniny obecného vzorce XXX na sloučeninu obecného vzorce XXIX nebo při shora uvedené katalytické redukci sloučeniny obecného vzorce IV nebo sloučeniny obecného vzorce IX na sloučeninu obecného vzorce V.

Sloučenina obecného vzorce XXVII se také může vyrábět hydrolýzou esterové části sloučeniny obecného vzorce XXIX kyselinou nebo bázi stejným způsobem jak shora uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce V ze sloučeniny obecného vzorce VII. U kyselé hydrolýzy se používá obvykle minerální kyselina, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová atd., Lewisovy kyseliny, jako je chlorid boritý, fluorid boritý atd., kombinace Lewisovy kyseliny a thiolu nebo sulfidu, organické kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová, kyselina p-toluensulfonová atd. U alkalické hydrolýzy se obvykle používají hydroxidy kovů, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý atd., uhličitán kovů, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd., a organické báze, jako je triethylamin, imidazol, formamidin atd. Tyto kyseliny a báze se používají v množství přibližně 0,5 až 10,0 mol, s výhodou přibližně 0,5 až 6,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXIX. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 60 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 12 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200 °C, s výhodou 0 až 120 °C. Produkt obecného vzorce XXVII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XXXII se může vyrábět cyklizací, známou z oblasti techniky, sloučeniny obecného vzorce XXVII stejným způsobem jako u shora uvedené cyklizace sloučeniny obecného vzorce V na sloučeninu obecného vzorce X. Cyklizace se může provádět například zahříváním sloučeniny, použitím kyselých látek, způsobem obsahujícím reakci s halogenačním činidlem a následnou cyklizací v přítomnosti Lewisovy kyseliny nebo analogickými způsoby.

Cyklizace za zahřívání se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní vůči reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například vysokovroucí uhlovodíky, jako je 1,2,3,4-tetrahydronaftalen atd., vysokovroucí ethery, jako je difenylether, dimethylether diethylen glykolu atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 10 hodinami. Reakční teplota je obvykle 100 až 300 °C, s výhodou 100 až 200 °C.

V případě, že se cyklizace provádí použitím kyselých látek, mezi příklady kyselých látek patří například oxychlorid fosforečný, oxid fosforečný, oxid fosforitý, thionylchlorid, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina polyfosforečná, kyselina p-toluensulfonová atd. Kyselá látka se používá v množství přibližně 0,5 až 100 mol, s výhodou přibližně 5,0 až 20 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXVII. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako

- rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., anhydridy kyselin, jako je anhydrid kyseliny octové atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C.
- 10 V případě, že se cyklizace provádí v přítomnosti Lewisovy kyseliny po tom, co se sloučenina obecného vzorce XXVII nechá zreagovat s halogenačním činidlem, mezi příklady používaného halogenačního činidla patří thionylhalogenidy, jako je thionylchlorid, thionylbromid atd., fosforylhalogenidy, jako je fosforchlorid, fosforylbromid atd., halogenidy fosforu, jako je chlorid fosforečný, chlorid fosforitý, bromid fosforečný, bromid fosforitý atd., oxalylhalogenidy, jako je oxalylchlorid atd., fosgen atd. Halogenační činidlo se používá v množství přibližně 1,0 až 30 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 10 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXVII. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200 °C, s výhodou -10 až 120 °C. Produkt se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií. Mezi Lewisovy kyseliny, které se používají v další cyklizaci, patří například bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinečnatý, bezvodý chlorid železitý atd. Lewisova kyselina se používá v množství přibližně 0,1 až 20 mol, s výhodou přibližně 0,2 až 5,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXVII. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., halogenované uhlovodíky, jako je monochlorbenzen, o-dichlorbenzen, 1,2,4-trichlorbenzen, dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou -5 až 120 °C. Produkt obecného vzorce XXXII získaný shora uvedenou cyklizací se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.
- 45 Aby tyto cyklizační reakce probíhaly převážně žadaným směrem, může se cyklizace provádět po substituci atomem halogenu nebo atomy halogenu té polohy nebo poloh na benzenovém kruhu, které jsou nežádoucí pro žadanou cyklizaci. V tomto případě halogenace zahrnuje například obvyklou halogenaci používající halogenační činidlo (např. atom halogenu, jako je atom bromu nebo atom chloru), halogenaci používající halogenační činidlo spolu s katalyzátorem kovu, jako je železo, chloraci použitím chloridu titaničitého s kyselinou trifluoroctovou, halogenaci používající halogenid mědi, chloraci používající sulfurylchlorid s chloridem hlinitým a tak dále. Z nich je pro první stupeň halogenace výhodná obvyklá halogenace. Jestliže je nutný další halogenační stupeň, výhodným způsobem je způsob používající jako katalyzátor železo. V této reakci se halogenační činidlo používá v množství 0,8 až 3 mol, s výhodou 1 až 2 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXVII. Katalyzátor železa se používá v množství 0,01 až 55 0,5 ekvivalentu, s výhodou 0,05 až 0,2 ekvivalentu na mol sloučeniny obecného vzorce XXVII.

Reakce se provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan, diethylether atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina propionová atd. nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 10 hodinami, s výhodou mezi 20 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 120 °C, s výhodou -10 až 80 °C. Je také možné uskutečnit dva nebo tři stupně halogenace v jednom stupni. V takovém případě se halogenační činidlo používá ve dvojnásobném množství než jak bylo shora uvedeno.

Sloučenina obecného vzorce XXXIV se může vyrábět také reakcí karbaniontu, který vznikne reakcí acetonitrilu s bázi, se sloučeninou obecného vzorce XXXII. Získá se tak sloučenina obecného vzorce XXXIII. Následuje dehydratace výsledné sloučeniny XXXIII stejným způsobem jak shora uvedeno při výrobě sloučeniny XII ze sloučeniny X. Sloučenina obecného vzorce XXXIV se získává jako jediná E-forma nebo Z-forma konfiguračního izomeru nebo jako směs takových E- a Z-izomerů. Acetonitril se používá v množství přibližně 1,0 až 3,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,3 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXII. Mezi báze patří například hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumpdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., a alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný atd. Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXII. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle -78 až 100 °C, s výhodou -78 až 50 °C. Získaný produkt se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Katalyzátor, který se pro dehydrataci používá, zahrnuje například kyselé katalyzátory, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, hydrogensíran draselný, kyselina šťavelová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová, komplex fluoridu boritého s etherem atd., a bazické katalyzátory, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd. Jestliže je to žádoucí, může se také používat dehydratační činidlo, jako je N,N-cyklohexylkarbodiimid a také oxid hlinitý, oxid sodný, oxychlorid fosforečný, thionylchlorid, methansulfonylchlorid atd. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C.

Sloučenina obecného vzorce XXXIV se může vyrábět také reakcí karbaniontu fosfonátu, který se vyrobí reakcí trialkylfosfonoacetátu s bázi, se sloučeninou obecného vzorce XXXII stejným způsobem jako při shora uvedené výrobě sloučeniny obecného vzorce XII ze sloučeniny obecného vzorce X. Tato sloučenina obecného vzorce XXXIV se získá jako jediná E- nebo

Z-konfigurační forma izomeru nebo jako směs těchto E- a Z-izomerů. Mezi trialkylfosfonoacetát patří například diethylkyanmethylfosfonoacetát atd. Jeden mol sloučeniny obecného vzorce XXXII se nechá zreagovat s přibližně 1,0 až 3,0 mol, s výhodou s přibližně 1,0 až 1,5 mol trialkylfosfonoacetátu. Mezi báze patří například hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, diizopropylamid lithný, hexamethyldisilazid lithný atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid draselný atd. Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle inertním pro reakční složky. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle 1 až 50 hodin, s výhodou 1 až 10 hodin. Reakční teplota je obvykle -78 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Směs izomerů sloučeniny obecného vzorce XXXIV se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

V případě, že řetězec atomů uhlíku postranního řetězce sloučeniny obecného vzorce XXXIV je prodloužen, lze to provést způsoby známými z oblasti techniky pro prodlužování řetězce atomů uhlíku, například reakcí zahrnující hydrolyzu kyanové skupiny za alkalických nebo kyselých podmínek, kterou se převede na karboxylovou skupinu, nebo převedením karboxylové skupiny na esterovou skupinu, která se pak podrobí redukci, takže se získá alkohol a následuje halogenace a kyanace.

Sloučenina obecného vzorce XXXV se může vyrábět redukcí sloučeniny obecného vzorce XXXIV stejným způsobem jako shora uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce XV ze sloučeniny obecného vzorce XII. Mezi redukční činidla užitečná v této reakci patří například hydridy kovů, jako je hydrid hlinitý, diizobutylaluminiumhydrid atd., komplexní hydridy kovů, jako je hydridohlinitan lithný, hydridoboritan sodný, atd. Mezi použitelné hydrogenační katalyzátory patří například takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl, Raneyův kobalt atd. Pokud se týká množství redukčního činidla, hydrid kovu se používá v množství přibližně 1,0 až 10 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 3,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXIV, komplexní hydrid kovu se používá v množství přibližně 1,0 až 10 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 3,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXIV. U hydrogenace se takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, používá v množství přibližně 10 až 1000 % hmotn., s výhodou přibližně 80 až 300 % hmotn. vzhledem ke sloučenině obecného vzorce XXXIV. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. V případě, že se používá takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, se mohou k reakčnímu systému přidat aminy, jako je amoniak, aby se zabránilo jakýmkoliv možným vedlejším reakcím. Reakční doba se mění podle aktivity katalyzátoru a podle použitého množství katalyzátoru. Obvykle je mezi 1 hodinou a 100 hodinami, s výhodou mezi 1 hodinou a 50 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 120 °C, s výhodou 20 až 80 °C. V případě, že se používá takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, je tlak vodíku obvykle 0,1 až 10 MPa. Produkt obecného vzorce XXXV se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Při použití silnějších reakčních podmínek při výrobě sloučeniny obecného vzorce XXXV (např. prováděním reakce za vyšších teplot a po delší dobu) se může současně provádět redukce dvojné vazby a redukce silanové skupiny.

- 5 Pro výrobu opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I se používá způsob, který zahrnuje redukci sloučeniny obecného vzorce XXXV použitím například katalyzátoru pro asymetrickou redukci a výsledný produkt se podrobí acylaci.

- 10 Jako katalyzátor asymetrické redukce lze uvést například komplex tranzitní kov – opticky aktivní fosfin. Příklady komplexů tranzitní kov – opticky aktivní fosfin zahrnují komplex ruthenium – opticky aktivní fosfin. Obecně se s výhodou používá např. ruthenium–2,2'–bis(difenylfosfino)–1,1'–binaftyl–derivát, jako je dirutheniumtetrachlor–bis[2,2'–bis(difenylfosfino)–1,1'–binaftyl]–triethylamin.

- 15 U opticky aktivního terciárního fosfinu v komplexech ruthenium – opticky aktivní fosfin existují dva druhy optických izomerů, tj. (R)– a (S)–izomery. Případným výběrem kteréhokoliv (R)– nebo (S)–izomeru opticky aktivního fosfinu v komplexech ruthenium – opticky aktivní fosfin lze selektivní získat opticky aktivní sloučeninu (v podstatě v čistém stavu).

- 20 Reakce se může provádět za níže popsaného zvýšeného tlaku, například v autoklávu za níže popsaného tlaku zahříváním a mícháním.

- 25 Množství katalyzátoru komplexu ruthenium – opticky aktivní fosfin je vzhledem ke sloučenině obecného vzorce XXXV polovičkou až 1/1000 molárního množství, s výhodou 1/10 až 1/500 molárního množství sloučeniny obecného vzorce XXXV.

- 30 Reakce se může provádět v organickém rozpouštědle. Mezi příklady organického rozpouštědla patří aromatické uhlovodíky, jako je toluen, benzen, chlorbenzen atd., alifatické estery, jako je ethylacetát, propylacetát, butylacetát atd., ethery, jako je izopropylether, diethylether, tetrahydrofuran atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, dichlorethan atd., alkoholy, jako je methanol, ethanol, izopropanol atd., amidy, jako je N,N–dimethylformamid atd., nebo směs těchto rozpouštědel. Z nich jsou výhodné alkoholy, výhodnější je methanol.

- 35 Při reakci je objem organického rozpouštědla vzhledem k 1 hmotnostnímu dílu sloučeniny obecného vzorce XXXV obvykle 1 až 1000–násobek objemu, s výhodou 2 až 20–násobek tohoto objemu. Reakční teplota je obvykle 0 až 150 °C, s výhodou 5 až 100 °C, výhodněji 10 až 80 °C. Tlak vodíku v reakci se pohybuje obvykle od 0,5 MPa do 15 MPa, s výhodou od 3 do 11 MPa. Reakční doba je obvykle mezi 0,5 hodiny a 100 hodin, s výhodou 1 až 50 hodinami, výhodněji mezi 5 hodinami a 25 hodinami.

- 40 U této reakce se do reakční směsi může popřípadě přidat Lewisova kyselina, protická kyselina nebo podobné.

- 45 Reakce sloučeniny, která se má redukovat, se může provádět po tom, co se k reakční směsi přidá žádaná opticky aktivní látka, v množství obvykle v rozmezí od 1/200 do 1/5 hmotnostního dílu, s výhodou 1/100 do 1/10 hmotnostního dílu a 1 hmotnostní díl výchozí sloučeniny obecného vzorce XXXV.

- 50 Rychlost konverze sloučeniny obecného vzorce XXXV na žádanou opticky aktivní sloučeninu se může stanovit následujícím způsobem.

Vzorek příslušného množství reakční směsi odebraný po ukončení reakce se podrobí vysokoúčinné kapalinové chromatografii (HPLC) použitím vhodné chirální kolony známé z oblasti techniky [např. Chiralpak (vyrobené Daicel Chemical Industries Ltd.), Ultron ES–OVM (Shinwa

Chemical Industries Ltd.)) tak, že se mohou stanovit příslušná množství žádaných opticky aktivních sloučenin.

5 Z reakční směsi získané shora uvedenou reakcí se způsoby známými z oblasti techniky (např. extrakcí rozpouštědlem, fázovým přenosem, krystalizací, rekrystalizací a chromatografií) mohou získat opticky aktivní aminové deriváty.

10 Opticky aktivní sloučenina obecného vzorce I se může vyrábět tak, že se takto získaný opticky aktivní aminový derivát podrobí acylaci. Reakční podmínky jsou v podstatě stejné jako podmínky při výrobě sloučeniny obecného vzorce I ze sloučeniny obecného vzorce XXXVI, jak je popsáno později.

15 Sloučenina obecného vzorce XXXVI s $m=2$ nebo 3 se může vyrábět izomerizováním sloučeniny obecného vzorce XXXV kyselinou stejným způsobem jako při shora uvedené výrobě sloučeniny obecného vzorce XVI ze sloučeniny obecného vzorce XV. Mezi výhodné kyselé katalyzátory, které se používají, patří například anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atd., organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina šťavelová, kyselina ftalová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina maleinová, kyselina citronová, kyselina jantarová, 20 kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová atd., komplex fluoridu boritého s etherem atd. Kyselé katalyzátory se používají v množství přibližně 0,01 až 10 mol, s výhodou přibližně 0,01 až 5,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXV. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 12 hodinami, 25 s výhodou mezi 10 minutami a 2 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200°C , s výhodou -10 až 100°C . Produkt obecného vzorce XXXVI se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

35 Sloučenina obecného vzorce XXXVI s $m=1$ se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XXXII s trimethylsilylkyanidem v přítomnosti Lewisovy kyseliny a následujícím zreagováním výsledného meziproduktu s kyselinou, aby se odstranila trimethylsilyloxyskupina. Potom se zredukuje kyanová skupina stejným způsobem jako při shora uvedené výrobě sloučeniny obecného vzorce XVI ze sloučeniny obecného vzorce X. Mezi Lewisovy kyseliny patří například jodid zinečnatý, bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinečnatý, bezvodý chlorid železitý atd. Katalyzátor typu Lewisovy kyseliny se používá v množství přibližně 0,01 až 10 mol, s výhodou přibližně 0,01 až 1,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXII. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní 45 k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 3 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200°C , s výhodou -10 až 100°C . Získaný meziprodukt se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií. Potom se meziprodukt nechá zreagovat s kyselinou. Mezi kyseliny s výhodou patří například anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, 50 kyselina dusičná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atd., organické kyseliny, jako je

- kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina šťavelová, kyselina fталová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina maleinová, kyselina citronová, kyselina jantarová, kyselina methan-sulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová atd., komplex fluoridu boritého s etherem atd. Kyselina se používá v množství přibližně 1 až 100 mol, s výhodou přibližně 1 až 10 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXII. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 20 až 150 °C. Redukce kyanové skupiny ve výsledné sloučenině se může provádět za stejných podmínek, jak jsou podmínky při výrobě sloučeniny obecného vzorce XV ze sloučeniny obecného vzorce XII. Produkt obecného vzorce XXXVI se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.
- Sloučenina obecného vzorce I se může vyrábět také reakcí sloučeniny obecného vzorce XXXVI s karboxylovou kyselinou nebo její soli nebo jejich reaktivním derivátem. Mezi karboxylové kyseliny patří například sloučeniny obecného vzorce R^1-COOH (v němž R^1 znamená jak shora uvedeno). Mezi reaktivní deriváty karboxylové kyseliny patří například halogenidy kyselin (například chloridy kyselin, bromidy kyselin atd.), amidy kyselin (např. amidy pyrazolu, imidazolu, benzotriazolu atd. kyselin), anhydridy kyselin (např. anhydridy alifatických karboxylových kyselin s 1 až 6 atomy uhlíku, jako jsou anhydridy kyseliny octové, anhydridy kyseliny propionové, anhydridy kyseliny máslé atd.), azidy kyselin, aktivní estery (např. diethoxyfosfáty, difenoxifosfáty, p-nitrofenylestery, 2,4-dinitrofenylestery, kyanmethylestery, pentachlorfenylestery, estery s N-hydroxysukcinimidem, estery s N-hydroxyftalimidem, estery s 1-hydroxybenzotriazolem, estery se 6-chlor-2-hydroxybenzotriazolem, estery s 1-hydroxy-1H-2-pyridonem atd.), aktivní thioestery (např. 2-pyridyl-thioestery, 2-benzothiazolyl-thioestery atd.) atd.
- Místo použití reaktivního derivátu se karboxylová kyselina nebo její sůl může přímo nechat zreagovat se sloučeninou obecného vzorce XXXVI v přítomnosti vhodného kondenzačního činidla. Mezi kondenzační činidla patří například N,N'-disubstituované karbodiimidy, jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (WSC) atd., azolidy, jako je N,N'-karbonyldiimidazol atd., dehydratační činidla, jako je N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, oxychlorid fosforečný, alkoxyacetyleny atd., 2-halogenpyridiniové soli, jako je 2-chlormethylpyridinium-jodid, 2-fluor-1-methylpyridinium-jodid atd. Předpokládá se, že reakce s kondenzačním činidlem může probíhat přes reaktivní derivát použité karboxylové kyseliny. Karboxylová kyselina obecného vzorce R^1-COOH (v němž R^1 znamená jak shora uvedeno) nebo její reaktivní derivát se používají obvykle v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXVI. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. V případě, kdy se jako reaktivní deriváty karboxylových kyselin použijí halogenidy kyselin, se reakce může provádět v přítomnosti činidla odstraňujícího kyselinu, aby se odstranil uvolňovaný halogenovodík z reakčního systému. Mezi činidla odstraňující kyselinu patří například bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin,

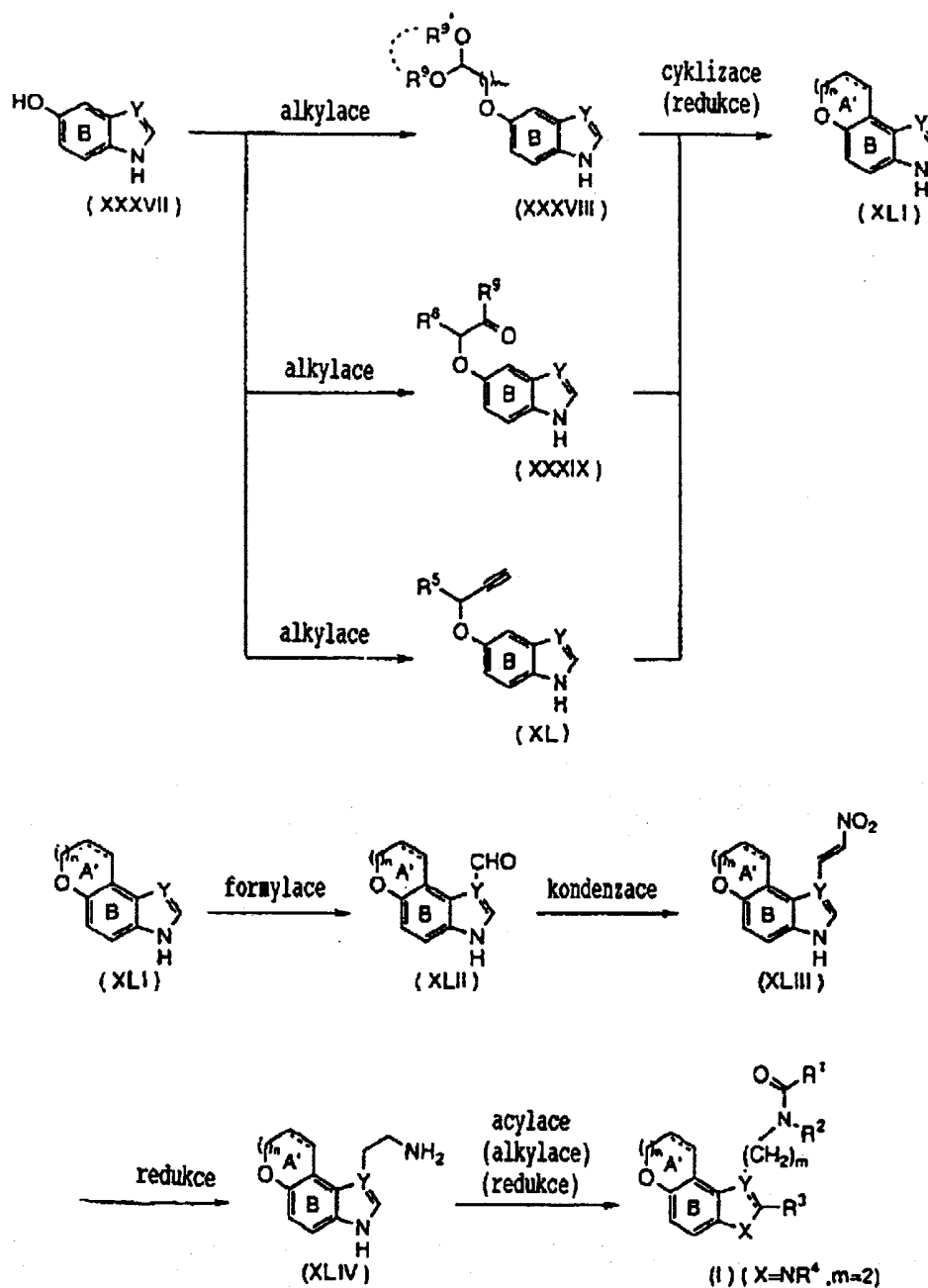
tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd. Je žádoucí, aby takové činidlo, které odstraňuje kyselinu, bylo přidáno do reakčního systému předem. Reakční doba se mění podle reakčních použitých činidel a podle rozpouštědel a je obvykle mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 4 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 100 °C, s výhodou 0 až 70 °C.

Sloučenina obecného vzorce I se může vyrábět také zreagováním sloučeniny obecného vzorce XXXV s karboxylovou kyselinou obecného vzorce $R^1\text{-COOH}$ (v němž R^1 znamená jak shora uvedeno) nebo její soli nebo jejím reaktivním derivátem. Směs se míchá 5 minut až 3 hodiny za kyselých podmínek, s výhodou 10 minut až 1 hodinu při 0 až 100 °C, s výhodou 0 až 70 °C. Potom se k reakčnímu systému přidá činidlo, které odstraňuje kyselinu, jako je shora uvedené činidlo, takže výsledný meziprodukt se acyluje. Tento způsob může být doprovázen izomerizací reakčního systému na sloučeninu obecného vzorce I. Karboxylová kyselina nebo její reaktivní derivát se používají obvykle v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXV. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Takto získaný produkt obecného vzorce I se může z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^2 znamená alkylovou skupinu, se shora získaná acylovaná sloučenina alkyluje odpovídajícím alkylačním činidlem (např. alkylhalogenidy a sulfonáty a alkoholy) v přítomnosti báze. Alkylační činidlo se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce I, která jím má být alkylována. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhlíčitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce I. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou -10 až 150 °C. Produkt obecného vzorce I se může z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Pro získání sloučeniny obecného vzorce I, v němž se redukuje skupina dvojná vazba, se skupina dvojná vazba ve sloučenině obecného vzorce I katalyticky redukuje za stejných podmínek, jako jsou podmínky při výrobě sloučeniny obecného vzorce VII ze sloučeniny obecného vzorce VIII.

Reakční schéma 4:



Sloučenina obecného vzorce XXXVII se může vyrábět způsoby známými z oblasti techniky, například způsoby popsány v J. Chem. Soc. 2525 (1952), J. Chem. Soc. 1165 (1954), J. Org. Chem. 49, 4833 (1984), J. Heterocyclic Chem. 24, 941 (1987), J. Med. Chem. 17, 747 (1974), Helv. Chim. Acta 48, 252 (1965) nebo analogickými způsoby.

Sloučenina obecného vzorce XXXVIII se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XXXVII s odpovídajícím alkylačním činidlem (např. alkylhalogenidy, sulfonáty s alkoholy) v přítomnosti báze. Alkylační činidlo se používá v množství přibližně 0,5 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 0,8 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXVII, která jím má být alkylována. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogen-

uhličitan sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumpiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd., Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXVII. Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 1 a 24 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Produkt obecného vzorce XXXVIII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XXXIX se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XXXVII s odpovídajícím α -halogenketonem v přítomnosti báze. α -Halogenketon se používá v množství přibližně 1,0 až 10,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 5,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXVII. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cesný, hydrogenuhličitan sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumpiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXVII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Produkt obecného vzorce XXXIX se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XL se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XXXVII s odpovídajícím alkylačním činidlem (např. substituovaný acetylen-alkylhalogenidy, sulfonáty se substituovanými acetylenovými alkoholy atd.) v přítomnosti báze. Alkylační činidlo se používá v množství přibližně 1,0 až 20,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 10,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXVII. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cesný, hydrogenuhličitan sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylamino-

- pyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumpiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXVII.
- Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 1 a 24 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. Produkt obecného vzorce XL se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.
- U shora uvedené alkylace, jestliže alkylace není selektivně směřována na hydroxylovou skupinu sloučeniny, aminová skupina této sloučeniny by měla být chráněna a potom by měla být chránicí skupina odstraněna, jestliže je to nutné. Chránění a odstranění chránicí skupiny aminové skupiny se může provádět konvenčními známými způsoby. Například lze odkázat na popis v kapitole „Protecting Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydání, 1991).
- Sloučenina obecného vzorce XLI se může vyrábět cyklizací sloučeniny obecného vzorce XXXVIII, XXXIX nebo XL známou z oblasti techniky. Cyklizace se může provádět například zahřátím sloučeniny, použitím kyselé látky, použitím bazické látky nebo analogickými způsoby.
- Cyklizace za zahřívání se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například vysokovroucí uhlovodíky, jako je 1,2,3,4-tetrahydronaftalen, brombenzen atd., vysokovroucí ethery, jako je difenylether, dimethylether diethylenglykolu atd., N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 10 hodinami. Reakční teplota je obvykle 100 až 300 °C, s výhodou 100 až 250 °C.
- V případě, že se cyklizace provádí použitím kyselých látek, mezi kyselé látky patří například oxychlorid fosforečný, chlorid fosforečný, oxid fosforečný, oxid fosforitý, thionylchlorid, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, polyfosforečná kyselina, kyselina p-toluensulfonová atd. Kyselé látky se používá v množství přibližně 0,5 až 100 mol, s výhodou přibližně 5,0 až 20 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXVIII, XXXIX nebo XL. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například aromatické uhlovodíky, jako je benzen, toluen atd., nasycené uhlovodíky, jako je cyklohexan, hexan atd., ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., anhydridy kyselin, jako je anhydrid kyseliny octové atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C.

V případě, že se cyklizace provádí použitím bazických látek, mezi bazické látky patří například hydroxid draselný, hydrogenuhlíčan sodný atd. Bazická látka se používá v množství přibližně 0,5 až 100 mol, s výhodou přibližně 2,0 až 20 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XXXVIII, XXXIX nebo XL. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo
 5 v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ketony, jako je aceton, methylethylketon atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou
 10 0 až 150 °C.

Skupina dvojnás vazby v kruhu, jak byl nově vytvořen shora uvedenou cyklizací, se může popřípadě zredukovat za stejných podmínek, jako jsou podmínky při výrobě sloučeniny obecného vzorce VII ze sloučeniny obecného vzorce VIII.

15 Produkt obecného vzorce XLI získaný cyklizací se může z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

20 Sloučenina obecného vzorce XLII se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce XLI způsoby známými z oblasti techniky, například podle způsobů popsaných v *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* 25, část 3 (W. J. Houlihan, red., John Wiley and Sons, Inc., New York), strana 361 (1979), *J. Chem. Soc.* 3842 (1954), *Tetrahedron* 36, 2505 (1980), *Monatsch. Chem.* 117, 375 (1986) nebo analogickými způsoby.

25 Sloučenina obecného vzorce XLIII se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce XLII a nitromethanu aldolovou kondenzací v přítomnosti báze. Tato sloučenina se získává jako jediná E-forma nebo Z-forma konfiguračního izomeru nebo jako směs takových E- a Z-izomerů. Nitromethan se používá v množství přibližně 1,0 až 100 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 50 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XLII. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je
 30 hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhlíčan sodný, uhlíčan draselný, hydrogenuhlíčan sodný atd., primární aminy, jako je methylamin, propylamin, butylamin, benzylamin, anilin atd., octan amonný, oxid hlinitý atd. Báze se používají v množství přibližně 0,01 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 0,1 až 1,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XLII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít
 35 jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 72 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 24 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou -10 až 150 °C.
 40 Produkt obecného vzorce XLIII se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

45 Sloučenina obecného vzorce XLIV se může vyrábět redukcí sloučeniny obecného vzorce XLIII. Mezi redukční činidla, která jsou použitelná při této reakci, patří například hydridy kovů, jako je hydrid hlinitý, diizobutylaluminiumhydrid atd., komplexní hydridy kovů, jako je hydridohlinitan lithný, hydridoboritan sodný, hydridoboritan lithný, kyanhydridoboritan sodný atd. Hydrogenační katalyzátory použitelné pro tuto reakci jsou například Raneyův nikl, oxid platičitý, platina na
 50 aktivním uhlí, paladium na aktivním uhlí, paladium na síranu barnatém, nikl, oxid měďnatý-chromitý, rhodium, kobalt, ruthenium atd. K reakčnímu systému se mohou přidat přísady (promotory), které zvyšují aktivitu použitého katalyzátoru. Mezi kyselinové přísady s výhodou používané pro tento účel patří například anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina bromovodíková,
 55 kyselina fosforečná atd., organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová,

kyselina šťavelová, kyselina ftalová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina maleinová, kyselina citronová, kyselina jantarová, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová atd. S výhodou se používají také bazické přísady, které zahrnují například hydroxid sodný, hydroxid draselný atd. Pokud se týká množství použitého redukčního činidla, hydrid kovu se používá v množství použitého redukčního činidla, hydrid kovu se používá v množství přibližně 1,0 až 10 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 3,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XLIII, přičemž komplexní hydrid kovu se používá v množství přibližně 1,0 až 10 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 3,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XLIII. U hydrogenace se takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, používají v množství přibližně 10 až 1000 % hmotn., s výhodou přibližně 100 až 300 % hmotn. vzhledem ke sloučenině obecného vzorce XLIII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba se mění podle aktivity katalyzátoru nebo podle aktivity redukčního činidla a podle použitého množství tohoto katalyzátoru nebo redukčního činidla. Obvykle je mezi 1 a 100 hodinami, s výhodou mezi 1 a 50 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 120 °C, s výhodou 20 až 80 °C. V případě, že se používá Raneyův nikl nebo podobný katalyzátor, bude tlak vodíku obvykle 0,1 až 10 MPa. Produkt obecného vzorce XLIV se může použít v následujícím reakčním stupni, i když je v reakční směsi nebo ve formě surového produktu. Jestliže je to však žádoucí, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit dělením, například rekrytalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce XLIV se může vyrábět také způsoby známými z oblasti techniky, například způsoby popsány v J. Med. Chem. 35, 3625 (1992), Tetrahedron 48, 1039 (1992) nebo analogickými způsoby.

Sloučenina obecného vzorce I se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XLIV s karboxylovou kyselinou, její soli nebo jejím reaktivním derivátem. Mezi karboxylové kyseliny patří například sloučeniny obecného vzorce $R^1\text{-COOH}$ (v němž R^1 znamená jak shora uvedeno). Mezi reaktivní deriváty karboxylové kyseliny patří například halogenidy kyselin (například chloridy kyselin, bromidy kyselin atd.), amidy kyselin (např. amidy pyrazolu, imidazolu, benzotriazolu atd. kyselin), anhydridy kyselin (např. anhydridy alifatických karboxylových kyselin s 1 až 6 atomy uhlíku, jako jsou anhydridy kyseliny octové, anhydridy kyseliny propionové, anhydridy kyseliny máselné atd.), azidy kyselin, aktivní estery (např. diethoxyfosfáty, difenoxyfosfáty, p-nitrofenylestery, 2,4-dinitrofenylestery, kyanmethylestery, pentachlorfenylestery, estery s N-hydroxysukcinimidem, estery s N-hydroxyftalimidem, estery s 1-hydroxybenzotriazolem, estery se 6-chlor-1-hydroxybenzotriazolem, estery s 1-hydroxy-1H-2-pyridonem atd.), aktivní thioestery (např. 2-pyridyl-thioestery, 2-benzothiazolyl-thioestery atd.) atd.

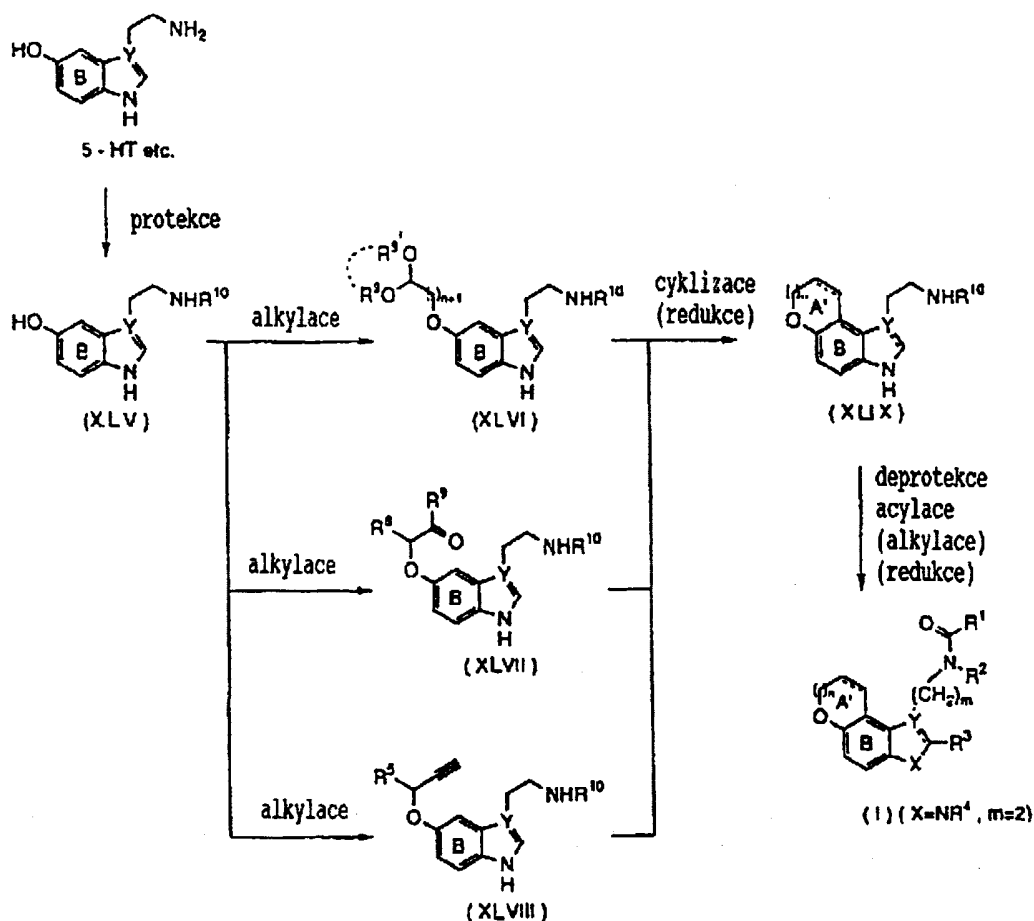
Místo použití reaktivního derivátu se karboxylová kyselina nebo její sůl může přímo zreagovat se sloučeninou obecného vzorce XLIV v přítomnosti vhodného kondenzačního činidla. Mezi kondenzační činidla patří například N,N'-disubstituované karbodiimidy, jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (WSC) atd., azolidy, jako je N,N'-karbonyldiimidazol atd., dehydratační činidla, jako je N-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, oxychlorid fosforečný, alkoxyacetyleny atd., 2-halogenpyridiniové soli, jako je 2-chlormethylpyridinium-jodid, 2-fluor-1-methylpyridinium-jodid atd. Předpokládá se, že reakce s kondenzačním činidlem může probíhat přes reaktivní derivát použité karboxylové kyseliny. Karboxylová kyselina obecného vzorce $R^1\text{-COOH}$ (v němž R^1 znamená jak shora uvedeno) nebo její reaktivní derivát se používá obvykle v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XLIV. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako

rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. V případě, kdy se jako reaktivní deriváty karboxylových kyselin použijí halogenidy kyselin, se reakce může provádět v přítomnosti činidla odstraňujícího kyselinu, aby se odstranil uvolňovaný halogenovodík z reakčního systému. Mezi činidla odstraňující kyselinu patří například bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin atd. Je žádoucí, aby takové činidlo, které odstraňuje kyselinu, bylo přidáno do reakčního systému předem. Reakční doba se mění, podle reakčních použitých činidel a podle použitých rozpouštědel, a je obvykle mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 4 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 100 °C, s výhodou 0 až 70 °C.

Pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^2 znamená alkylovou skupinu, se shora získaná acylovaná sloučenina alkyluje odpovídajícím alkylačním činidlem (např. alkylhalogenidy a sulfonáty a alkoholy) v přítomnosti báze. Alkylační činidlo se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce I, která jím má být alkylována. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cesný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumpdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce I. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo vhodná směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou -10 až 150 °C. Produkt obecného vzorce I se může z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit dělením, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce I, v němž se redukuje skupina dvojná vazba, se může vyrábět stejným způsobem jako se vyrábí sloučenina obecného vzorce VII ze sloučeniny obecného vzorce VIII.

Reakční schéma 5

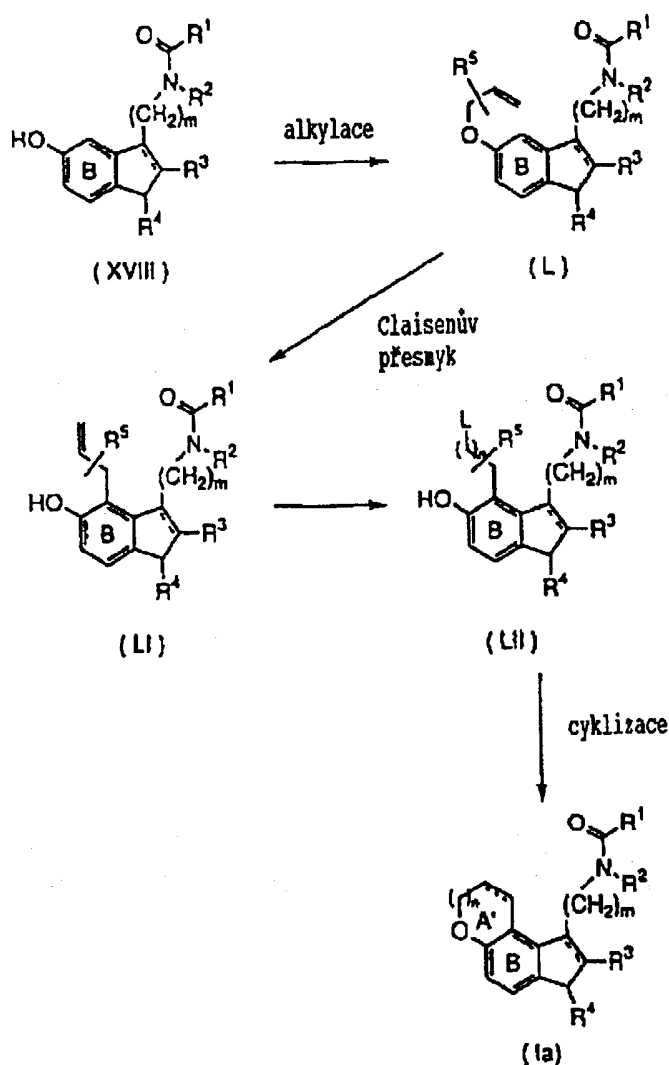


- Sloučenina obecného vzorce XLV se může vyrábět například chráněním primární aminové skupiny 5-hydroxytryptaminu (5-HT). R¹⁰ znamená chránicí skupinu. Mezi „chránicí skupinu“ patří ty „chránicí skupiny aminové skupiny“, které zde budou níže uvedeny. Chránění aminové skupiny se může provádět způsoby známými z oblasti techniky. Například se odkazuje na popis v kapitole „Protection for the Amino Groups“ v „Protecting Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydání, 1991).
- Sloučenina obecného vzorce XLVI se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce XLV stejným způsobem jako je uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce XXXVIII ze sloučeniny obecného vzorce XXXVII.
- Sloučenina obecného vzorce XLVII se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce XLV stejným způsobem jako je uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce XXXIX ze sloučeniny obecného vzorce XXXVII.
- Sloučenina obecného vzorce XLVIII se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce XLV stejným způsobem jako je uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce XL ze sloučeniny obecného vzorce XXXVII.
- Sloučenina obecného vzorce XLIX se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce XLVI, XLVII nebo XLVIII stejným způsobem jako je uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce XLI ze sloučeniny obecného vzorce XXXVIII, XXXIX nebo XL. Lze ji vyrábět také způsoby známými z oblasti techniky, například způsoby popsány v Tetrahedron Lett. 36, 7019

(1995) nebo analogickými způsoby. Sloučenina obecného vzorce XLIX, v němž se redukuje dvojná vazba, se může vyrábět stejným způsobem jako je popsáno při výrobě sloučeniny obecného vzorce VII ze sloučeniny obecného vzorce VIII.

- 5 Sloučenina obecného vzorce I se může vyrábět odstraněním chránicí skupiny chráněné aminové skupiny v postranním řetězci sloučeniny obecného vzorce XLIX s následujícím zpracováním výsledné sloučeniny stejným způsobem jako při výrobě sloučeniny obecného vzorce I ze sloučeniny obecného vzorce XLIV. Odstranění chránicí skupiny aminové skupiny se provede způsoby známými z oblasti techniky. Například se odkazuje na popis v kapitole „Protection for the Amino Groups“ v „Protecting Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydání, 1991).

Reakční schéma 6:



15

- 20 Sloučenina obecného vzorce L se může vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce XVIII s odpovídajícím alkylačním činidlem (např. substituovaným allylhalogenidem nebo esterem kyseliny sulfonové a substituovaného allylového alkoholu) v přítomnosti báze. Alkylační činidlo se používá v množství přibližně 1,0 až 20,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 10,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVIII. Mezi báze patří například bazické soli, jako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cesný, hydrogenuhličitan sodný atd., anorganické báze, jako

je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., a alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 2,0 mol na mol sloučeniny obecného vzorce XVIII. Reakce se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle. Jako rozpouštědlo se může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce. Mezi výhodné příklady rozpouštědel patří alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., a směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 1 a 24 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. I když se produkt obecného vzorce L může použít v následující reakci jak ve stavu reakční směsi tak ve formě surového produktu, lze ho případně z reakční směsi izolovat obvyklým způsobem a snadno se může vyčistit, například rekrytalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce LI se může vyrábět tak, že se sloučenina obecného vzorce L podrobí Claisenově přesmyku. Claisenův přesmyk se může provádět způsobem známým z oblasti techniky popsaným například v „Shin Jikken Kagaku Koza“ 14, „Synthesis and Reactions of Organic Compounds (I), 3.2 Phenol“, strana 559 (The Chemical Society of Japan), Organic Reactions 2, 1 až 48, 22, 1 až 252 nebo analogickými způsoby. Konkrétně lze uvést, že přesmyk probíhá zahříváním sloučeniny obecného vzorce LI v přítomnosti nebo v nepřítomnosti rozpouštědla. Jako rozpouštědlo lze použít rozpouštědla s vysokými teplotami varu, jako je N,N-diethylanilin, difenylether, 1,2,3,4-tetramethylbenzen atd., Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 1 a 24 hodinami. Reakční teplota je obvykle 150 až 250 °C, s výhodou 180 až 220 °C. I když lze produkt obecného vzorce LI použít v následující reakci jak jako reakční směs tak ve formě surového produktu, lze ho z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit, například rekrytalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce LII se může vyrábět oxidačním štěpením dvojné vazby sloučeniny obecného vzorce LI a následující redukcí této sloučeniny. Odcházející skupinou L ve sloučenině obecného vzorce LII je s výhodou hydroxylová skupina, atomy halogenu, alkylsulfonát a arylsulfonát. Oxidační štěpení se může provádět způsoby známými z oblasti techniky použitím například manganistanu, manganistanu-jodistanu, kyseliny chromové, komplexu octan olovičitý-N₃, ozonu, oxidu osmičelého-peroxidu vodíku, oxidu osmičelého-kyseliny jodisté, oxidu rutheničitého, jodosylové sloučeniny, kyslíku, peroxidu vodíku nebo organického peroxidu, organické perkyseliny, nitrobenzenu a anodické oxidace, způsobem popsaným například v Shin Jikken Kagaku Koza 15, Oxidation and Reduction (The Chemical Society of Japan) nebo podobnými způsoby. V případě ozonové oxidace se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží probíhající reakci, například alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., estery, jako je ethylacetát atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., ketony, jako je aceton atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, nebo jejich směs. Reakční doba závisí na kapacitě generátoru ozonu, obvykle je mezi 5 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 5 minutami a 12 hodinami. Reakční teplota je obvykle -100 až 0 °C, s výhodou -75 až -20 °C. Jako redukční činidlo, které se používá v následující redukcii, se používají například hydridy kovů, jako je hydrid hlinitý a diizobutylaluminiumhydrid, a

komplexní hydridy kovů, jako je hydridohlinitan lithný a hydridoboritan sodný. Redukční činidlo se používá v případě hydridu kovu v množství například asi 1,0 až 20 mol, s výhodou asi 1,0 až 10 mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LI, v případě komplexního hydridu kovu se používá množství přibližně 1,0 až 20 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 10 mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LI. Pro provedení této reakce je výhodné použití rozpouštědla, které je inertní vůči reakci. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., nebo směs těchto rozpouštědel. I když se reakční doba liší podle aktivity a podle množství použitého reakčního činidla, obvykle je 5 minut až 100 hodin, s výhodou mezi 5 minutami a 50 hodinami. Reakční teplota je obvykle -78°C až 120°C , s výhodou -78°C až 50°C . I když se sloučenina obecného vzorce LII může použít v následující reakci jako taková nebo jako surový produkt, je možno ji z reakční směsi izolovat obvyklým způsobem a snadno se může vyčistit rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce Ia se může vyrábět tak, že se sloučenina obecného vzorce LII (v němž L znamená hydroxylovou skupinu), po převedení na sulfonátovou sloučeninu nebo na halogenát, podrobí reakci, při níž se uzavírá kruh.

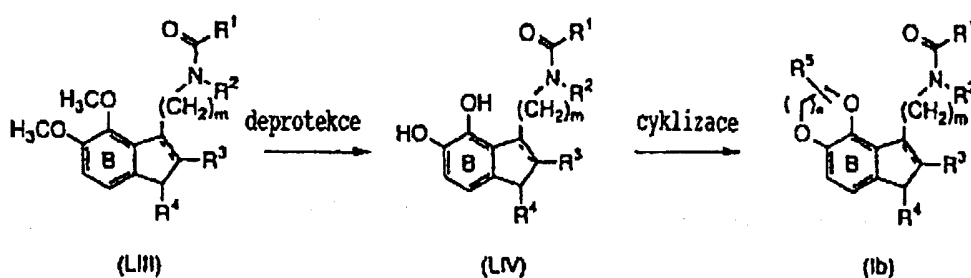
Sulfonátová sloučenina se může vyrábět tak, že se sloučenina obecného vzorce LII nechá zreagovat s odpovídající sulfonylchloridovou sloučeninou (např. benzensulfonylchloridem, toluensulfonylchloridem a alkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)sulfonylchloridem, jako je methansulfonylchlorid) v přítomnosti báze. Používá se asi 1,0 až 50,0 mol, s výhodou asi 1,0 až 20,0 mol sulfonylchloridové sloučeniny na 1 mol sloučeniny obecného vzorce LII. Mezi příklady báze patří bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiizopropylamid, lithiumhexamethylidisilazid atd., a alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používá v množství asi 1,0 až 10,0 mol, s výhodou asi 1,0 až 3,0 mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LII. Pro provedení této reakce je výhodné použít rozpouštědlo, které je inertní pro tuto reakci. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 6 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 2 hodinami. Reakční teplota je obvykle -78 až 150°C , s výhodou -30 až 30°C . I když se takto vyrobená sulfonátová sloučenina může použít v následující reakci jak ve formě reakční směsi tak ve formě surového produktu, lze ji z reakční směsi izolovat obvyklým způsobem a snadno vyčistit rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Halogenát se může vyrábět tak, že se sloučenina obecného vzorce LII nechá zreagovat s halogenačním činidlem. Mezi příklady halogenačního činidla patří fosfohalogenid, jako je chlorid fosforitý, oxychlorid fosforečný a bromid fosforitý, atom halogenu a thionylchlorid. Halogenační činidlo se používá v množství asi 1,0 až 100 mol, s výhodou asi 1,0 až 10 mol na 1 mol sloučeniny obecného vzorce LII. Reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti inertního rozpouštědla. Jako rozpouštědlo se může použít jakékoliv rozpouštědlo, ve kterém reakce probíhá, výhodné jsou ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd.,

halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 12 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 10 až 100 °C. I když se takto získaný halogenid může použít v následující reakci jak ve formě reakční směsi tak ve formě surového produktu, je možné ho z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce Ia se vyrábí tak, že se takto získaná sulfonátová sloučenina nebo takto získaný halogenid podrobí reakci, při níž se uzavírá kruh, v přítomnosti báze. Mezi báze patří například anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhlíčan sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorfolin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používají v množství asi 1,0 až 50 mol, s výhodou asi 1,0 až 10 mol na 1 mol sulfonátové sloučeniny nebo halogenidu. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. Pokud jde o rozpouštědlo, i když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, mezi výhodné příklady patří alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., estery, jako je ethylacetát atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., voda nebo směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 6 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 2 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 250 °C, s výhodou 10 až 120 °C. Produkt obecného vzorce Ia se může z reakční směsi izolovat obvyklým způsobem a může snadno vyčistit například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Reakční schéma 7:

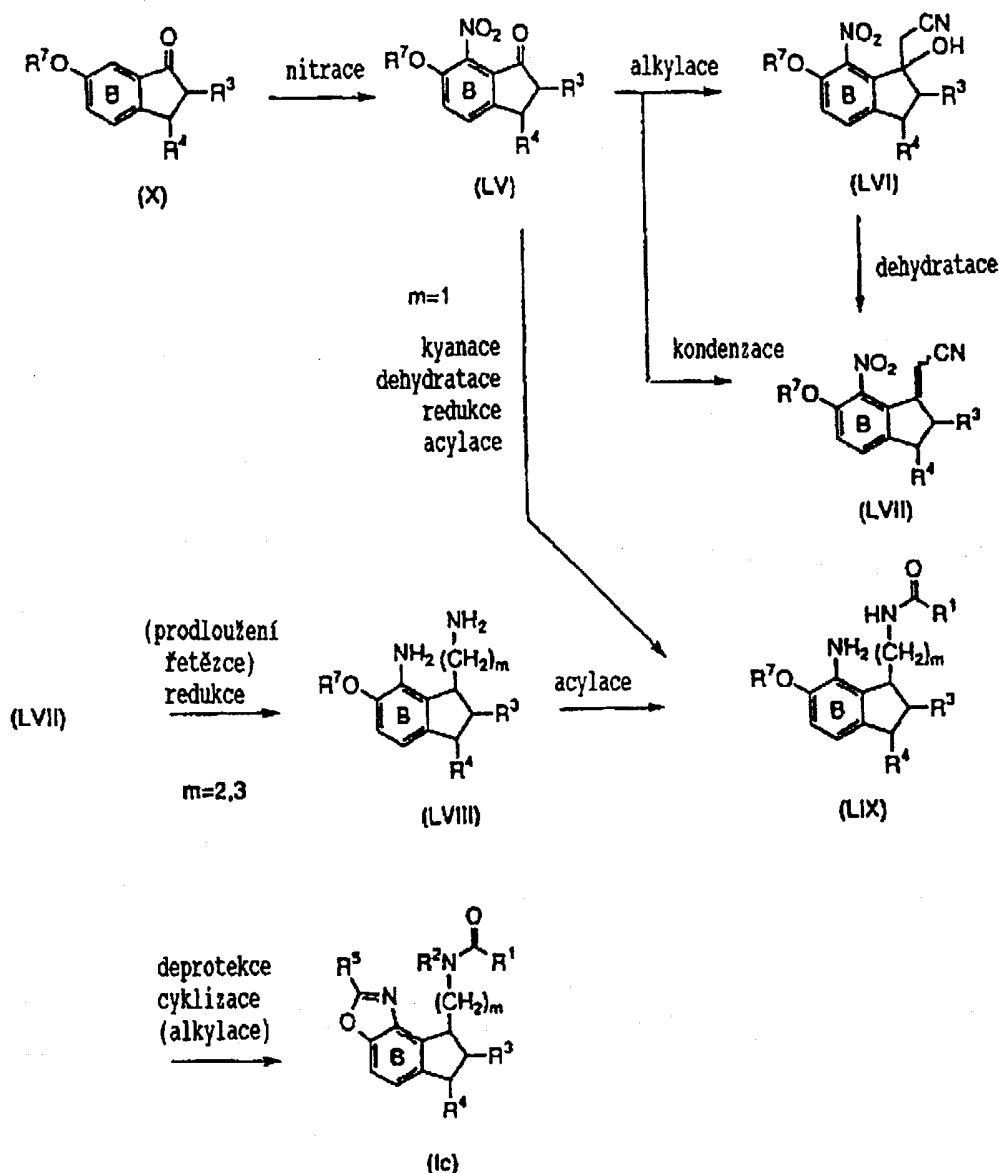


Sloučenina obecného vzorce LIII se může vyrábět způsobem známým z oblasti techniky, například způsoby popsány v J. Chem. Soc. 548 (1927), Tetrahedron 25, 5475 (1969), 34, 1435 (1978), 39, 2803 (1983) a Can. J. Chem. 57, 1598 (1979) nebo podle analogických způsobů.

Sloučenina obecného vzorce LIV se může vyrábět odstraněním chránicí skupiny chráněné hydroxylové skupiny stejným způsobem jako při výrobě sloučeniny obecného vzorce XVIII ze sloučeniny obecného vzorce XVII. Odstranění chránicí skupiny (deprotekcce) se provádí obecně známými postupy. Například lze odkázat na popis v kapitole „Protection for Phenols and Catechols“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydání, 1991).

- Sloučenina obecného vzorce Ib se vyrábí tak, že se na diolové části sloučeniny obecného vzorce LIV provede reakce, při níž se vytvoří kruh. Tento postup se provádí obecně známými stupni, například způsoby popsanými v kapitole „Protection for 1,2- and 1,3-diols“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydání, 1991), Synthesis 831 (1986), Tetrahedron Letters 32, 2461 (1991), 33, 4165 (1992), J. Heterocyclic Chem. 26, 193 (1989) nebo analogickými způsoby.

Reakční schéma 8:



10

15

Sloučenina obecného vzorce LV se vyrábí tak, že se sloučenina obecného vzorce X podrobí nitraci. Nitrace se může provádět například podle „Shin Jikken Kagaku Koza“ 14, Synthesis and Reaction of Organic Compounds (III), kapitola „7 N-containing compounds“ (The Chemical Society of Japan). Konkrétně řečeno – obecně se používá 1) syntéza používající směsné kyseliny kyseliny dusičné a kyseliny sírové, 2) syntéza používající acetylnitrát, 3) syntéza používající kyselinu dusičnou, 4) syntéza používající nitronium–trifluormethansulfonát a 5) syntéza používající dusičnan, jako je dusičnan sodný nebo dusičnan draselný s minerální kyselinou a, mezi nimi,

nitrace používající dusičnan a minerální kyselinu. V tomto případě se používá asi 0,8 až 3,0 mol, s výhodou asi 1,0 až 2,0 mol dusičnanu na jeden mol sloučeniny obecného vzorce X. Jako minerální kyselina se používá kyselina sírová, obvykle v množství 10 až 2000 % hmotn. vzhledem k hmotnosti sloučeniny obecného vzorce X. Tato reakce se provádí s výhodou
 5 použitím rozpouštědla, které je inertní vůči reakčním složkám. Jako rozpouštědlo, i když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, je obvykle výhodné používat minerální kyselinu, která se používá jak jako katalyzátor tak také jako rozpouštědlo. Reakční doba je obvykle mezi 5 minutami a 10 hodinami, s výhodou mezi 10 minutami a 3 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 120 $^{\circ}\text{C}$, s výhodou -10 až 20 $^{\circ}\text{C}$.
 10 Produkt obecného vzorce LV se může z reakční směsi izolovat obvyklým způsobem a může se vyčistit například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce LVII se může vyrábět stejným způsobem jako je uvedeno při shora uvedené výrobě sloučeniny obecného vzorce XII ze sloučeniny obecného vzorce X tak, že se
 15 karbanion, připravený zpracováním acetonitrilu s bází, nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce LV, čímž poskytne sloučeninu obecného vzorce LVI. Sloučenina obecného vzorce LVI se pak podrobí dehydrataci. Sloučenina obecného vzorce LVII se získává jako koordinační izomer E- nebo Z- samotně nebo E- a Z-sloučenin jako směs. Používá se asi 1,0 až 3,0 mol, s výhodou asi 1,0 až 1,3 mol acetonitrilu na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LV. Mezi báze patří
 20 například hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumpdiizopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., a alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd., Báze se používají v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou asi 1,0 až 1,5 mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LV. Je výhodné, aby se tato reakce prováděla s použitím rozpouštědla, které je inertní vůči
 25 reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, výhodné jsou alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetra-
 30 chlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nebo jejich směs. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle -78 až 100 $^{\circ}\text{C}$, s výhodou -78 až 50 $^{\circ}\text{C}$. I když se produkt může pro následující reakci použít ve formě reakční směsi nebo ve formě surového produktu, lze ho z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Mezi příklady katalyzátorů, které se používají při dehydrataci, patří kyselé katalyzátory, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, hydrogensíran draselný, kyselina
 40 šťavelová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová a komplex fluoridu boritého s etherem, a bazické katalyzátory, jako je hydroxid sodný a hydroxid draselný. Může se také použít dehydratační činidlo, jako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, oxid hlinitý, oxid sodný, oxychlorid fosforečný, thionylchlorid a methansulfonylchlorid. Tato reakce se s výhodou provádí buď v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním
 45 složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, mezi výhodné příklady patří alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol, ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a 1,2-dimethoxyethan, uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan a hexan, amidy, jako je N,N-dimethylformamid a N,N-dimethyl-
 50 acetamid, sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid, nebo jejich směs. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 24 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 $^{\circ}\text{C}$, s výhodou 0 až 150 $^{\circ}\text{C}$.

Sloučenina obecného vzorce LVII se může vyrábět stejným způsobem jako ve shora uvedeném způsobu výroby sloučeniny obecného vzorce XII ze sloučeniny X ponecháním fosfonátového
 55 karbaniontu, který se vyrobí reakcí diesteru alkylsulfonové kyseliny s bází, reagovat se sloučeninou obecného vzorce LV. Získá se tak jediná E- nebo Z-sloučeniny nebo směs E- a Z-sloučenin. Jako diester alkylsulfonové kyseliny se použije například diethyl-kyanmethyلفosfonát.

Na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LV se použije asi 1,0 až 3,0 mol, s výhodou s přibližně 1,0 až 1,5 mol diesteru alkylfosfonové kyseliny. Mezi příklady bází patří hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, diizopropylamid lithný, hexamethyldisilazid lithný atd., a alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používá v množství přibližně 1,0 až 5,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 1,5 mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LV. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní pro reakční složky. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, výhodné je použít alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo jejich směs. Reakční doba je obvykle 1 až 50 hodin, s výhodou 1 až 10 hodin. Reakční teplota je obvykle -78 až 200 °C, s výhodou 0 až 150 °C. I když se produkt může použít v následující reakci ve formě reakční směsi nebo ve formě surového produktu, lze ho z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit například rekrytalizací, destilací a chromatografií.

Prodloužení řetězce atomů uhlíku postranního řetězce sloučeniny obecného vzorce LVII lze provést známou reakcí prodlužování uhlíkatého řetězce. Například kyanová skupina se podrobí hydrolyze za alkalických nebo kyselých podmínek, kterou se převede na karboxylovou skupinu, nebo se potom převede karboxylová skupina na esterovou skupinu, která se pak podrobí redukci, takže se získá alkohol a následuje halogenace a kyanace.

Sloučenina obecného vzorce LVIII se vyrábí ze sloučeniny obecného vzorce LVII stejným způsobem jako níže uvedeno při redukci nitroskupiny sloučeniny obecného vzorce LXII a katalytickou hydrogenací použitím Raneyova niklu. Jako redukční činidlo se používají například hydridy kovů, jako je hydrid hlinitý, diizobutylaluminiumhydrid atd., komplexní hydridy kovů, jako je hydridohlinitan lithný a hydridoboritan sodný, nebo katalyzátory pro hydrogenaci, používají se takové katalyzátory, jako je Raneyův nikl a Raneyův kobalt, nebo lze použít jejich vhodnou kombinaci. Pokud se týká množství redukčního činidla, hydrid kovu se používá v množství asi 1,0 až 10 mol, s výhodou asi 1,0 až 3,0 mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LVII. Komplexní hydrid kovu se používá v množství asi 1,0 až 10 mol, s výhodou asi 1,0 až 3,0 mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LVII. U hydrogenace se katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, používá v množství asi 10 až 1000 % hmotn., s výhodou asi 80 až 300 % hmotn. vzhledem ke sloučenině obecného vzorce LVII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, mezi výhodné příklady patří alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., a směs těchto rozpouštědel. V případě, že se používá takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, se mohou k reakčnímu systému přidat také aminy, jako je amoniak, aby se popřípadě potlačily nežádoucí vedlejší reakce. I když se reakční doba mění podle aktivity katalyzátoru a podle použitého množství katalyzátoru, obvykle je mezi 1 a 100 hodinami, s výhodou mezi 1 a 50 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 120 °C, s výhodou 20 až 80 °C. V případě, že se používá takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo Raneyův kobalt, je tlak vodíku obvykle 0,1 až 10 MPa. Produkt obecného vzorce LVIII se může použít v následující reakci jak ve formě reakční směsi tak ve formě surového produktu. Z reakční směsi se také může izolovat obvyklými způsoby a může se snadno vyčistit například rekrytalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce LIX s $m=1$ se může vyrábět v podstatě stejným způsobem jak je shora uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce XVI ze sloučeniny obecného vzorce X. Konkrétně – sloučenina obecného vzorce LV se nechá reagovat s trimethylsilylkyanidem v přítomnosti Lewisovy kyseliny a výsledná trimethylsilyloxyskupina se odstraní působením

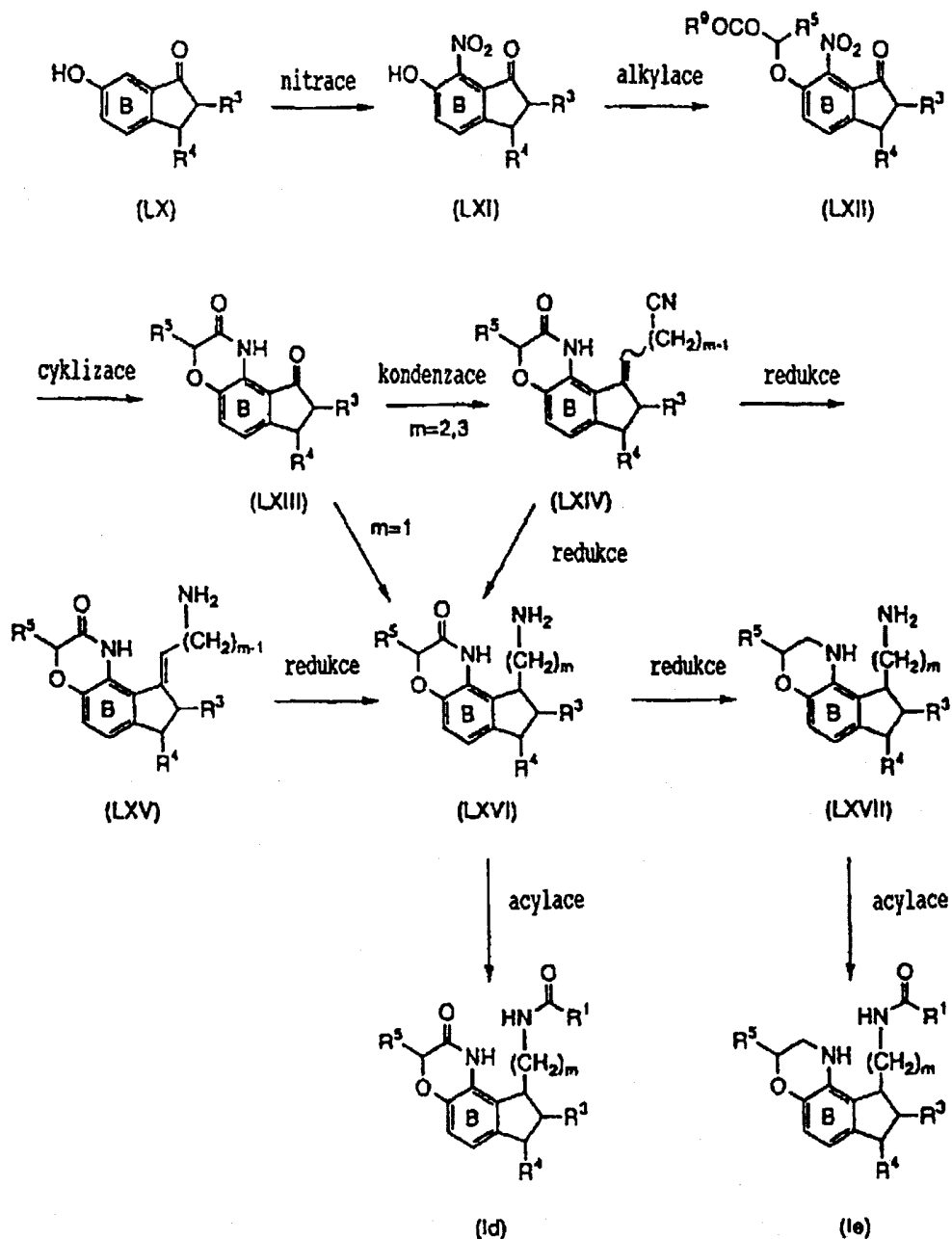
kyseliny. Potom se zredukuje kyanová skupina a dvojná vazba a následuje acylace výsledné aminové sloučeniny. Jako Lewisova kyselina, která se používá v prvním stupni, se používá například jodid zinečnatý, bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinečnatý a bezvodý chlorid železitý. Tyto Lewisovy kyseliny se používají v množství asi 0,01 až 10 mol, s výhodou asi 0,01 až 1,0 mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LV. Tato reakce se s výhodou provádí
 5 bud' v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, mezi výhodné příklady patří ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., nebo směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 10 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 10
 10 30 minutami a 3 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 200 °C, s výhodou -10 až 100 °C. I když se produkt může použít v následující reakci ve formě reakční směsi nebo ve formě surového produktu, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby, kterými se snadno vyčistí, například rekrystalizací, destilací a chromatografií. Potom se produkt nechá zreagovat s kyselinou, aby se odstranila trimethylsilyloxyskupina. Mezi výhodné příklady kyselin patří
 15 anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atd., organické kyseliny, jako je kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina šťavelová, kyselina fthalová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina maleinová, kyselina citronová, kyselina jantarová, kyselina methansulfonová, kyselina
 20 p-toluensulfonová, kyselina 10-kamforsulfonová atd., a komplex fluoridu boritého s etherem. Kyseliny se používají v množství přibližně 1 až 100 mol, s výhodou přibližně 1 až 10 mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LV. Tato reakce se s výhodou provádí bud' v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží
 25 průběhu reakce, mezi výhodné příklady patří ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 200 °C, s výhodou 20
 30 až 150 °C. Redukce kyanové skupiny a dvojná vazba se může provádět za stejných podmínek, jako jsou podmínky při výrobě sloučeniny obecného vzorce XV ze sloučeniny obecného vzorce XII. Následná acylace se může provádět za stejných podmínek, které byly použity pro výrobu sloučeniny obecného vzorce XVII ze sloučeniny obecného vzorce XVI. I když se produkt obecného vzorce LIX může použít v následující reakci ve formě reakční směsi nebo ve formě surového produktu, může se z reakční směsi popřípadě izolovat obvyklými způsoby a může se
 35 snadno vyčistit například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Acylace sloučeniny obecného vzorce LIX s $m=2$ nebo 3 se může provádět za podmínek použitých pro výrobu sloučeniny obecného vzorce XVII ze sloučeniny obecného vzorce XVI. I když se produkt obecného vzorce LIX může použít v následující reakci ve formě reakční směsi
 40 nebo ve formě surového produktu, může se z reakční směsi popřípadě izolovat obvyklým způsobem a může se snadno vyčistit, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce Ic se vyrábí tak, že se odstraní chránicí skupina R^7 fenolické hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce LIX a následuje cyklizace za vzniku oxazolo-
 45 vého kruhu. Odstranění chránicí skupiny se obvykle provádí v přítomnosti kyselého katalyzátoru. Jako kyselina se používá například Lewisova kyselina, jako je bromid boritý nebo bezvodý chlorid hlinitý, a minerální kyselina, jako je kyselina chlorovodíková a kyselina bromovodíková. Tyto kyseliny se používají v množství přibližně 0,1 až 100 mol, s výhodou přibližně 1 až 10 mol
 50 na jeden mol sloučeniny obecného vzorce LIX. Tato reakce se s výhodou provádí v nepřítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, které je inertní pro reakční složky. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, mezi výhodné příklady patří halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlor-
 55 methan, 1,2-dichlorethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., sulfoxidy, jako je

- dimethylsulfoxid atd., voda nebo směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 5 hodinami. Reakční teplota je obvykle -10 až 120 °C, s výhodou 0 až 80 °C. I když se produkt může použít v následující reakci ve formě reakční směsi nebo ve formě surového produktu, může se z reakční směsi izolovat obvyklými způsoby, kterými se snadno vyčistí, například rekrystalizací, destilací a chromatografií. Následná cyklizační reakce se může provádět způsoby známými z oblasti techniky, například způsoby popsány v Synth. Commun. 16, 365 (1986) a Org. Prep. Proc. Int. 22, 613 (1990) nebo analogickými způsoby.
- 10 Sloučenina obecného vzorce Ic, v němž R^2 znamená alkylovou skupinu, se vyrábí, po shora uvedené cyklizační reakci, alkylací v přítomnosti báze použitím alkylačního činidla (např. alkyhalogenidem nebo esterem sulfonové kyseliny s alkoholem). Alkylační činidlo se používá v množství přibližně $1,0$ až $5,0$ mol, s výhodou přibližně $1,0$ až $2,0$ mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce Ic. Mezi příklady báze patří anorganické báze, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atd., bazické soli, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný atd., aromatické aminy, jako je pyridin, lutidin atd., terciární aminy, jako je triethylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimethylanilin, N-methylpiperidin, N-methylpyrrolidin, N-methylmorpholin atd., hydridy alkalických kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., amidy kovů, jako je amid sodný, lithiumdiisopropylamid, lithiumhexamethyldisilazid atd., a alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd. Báze se používá v množství přibližně $1,0$ až $5,0$ mol, s výhodou přibližně $1,0$ až $2,0$ mol na jeden mol sloučeniny obecného vzorce Ic. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, mezi výhodné příklady patří alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo směs těchto rozpouštědel.
- 25 Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 6 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou -10 až 150 °C. Produkt obecného vzorce Ic se může z reakční směsi izolovat obvyklým způsobem, kterým se může snadno vyčistit, například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Reakční schéma 9:



5 Sloučenina obecného vzorce LXI se vyrábí ze sloučeniny obecného vzorce LX a odpovídajícího alkylačního činidla v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce LV ze sloučeniny obecného vzorce X.

10 Sloučenina obecného vzorce LXII se vyrábí ze sloučeniny obecného vzorce LXI v podstatě stejným způsobem jako je uvedeno při výrobě sloučeniny obecného vzorce X ze sloučeniny obecného vzorce XVIII.

Výroba sloučeniny obecného vzorce LXIII ze sloučeniny obecného vzorce LXII se provádí tak, že se nitroskupina sloučeniny obecného vzorce LXII redukuje katalytickou redukcí redukčním činidlem. Potom následuje cyklizace. Redukce nitroskupiny se může provádět způsobem známým z oblasti techniky popsáním například v „Shin Jikken Kagaku Koza“ 15 – Oxidation

and Reduction (The Chemical Society of Japan) nebo analogickými způsoby. Konkrétně lze uvést, že jako redukční činidlo, které se používá při redukci nitroskupiny, se používá například kov, jako je zinek, železo, cín atd., halogenid kovu, jako je chlorid cínatý atd., sloučenina síry, jako je siřičitý sodný, hydrogensířičitan sodný, siřičitý amonný atd.,
 5 komplexní hydrid kovu, jako je hydridohlinitan lithný atd., nebo se použijí katalyzátory, jako je platina, Raneyův nikl, Raneyův kobalt, platinová čern, paladium na uhlí, rhodium na oxidu hlinitém. Pokud se týká množství redukčního činidla, komplexní hydrid kovu se používá v množství přibližně 1,0 až 10,0 mol, s výhodou přibližně 1,0 až 3,0 mol na 1 mol sloučeniny obecného vzorce LXII. U hydrogenace se katalyzátor používá v množství přibližně 10 až
 10 1000 % hmotn., s výhodou přibližně 80 až 300 % hmotn. vzhledem ke sloučenině obecného vzorce LXII. Reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, které je inertní k reakčním složkám. I když se jako rozpouštědlo může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce, mezi výhodné příklady patří alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd.,
 15 organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová atd., a směs těchto rozpouštědel. I když se reakční doba mění podle aktivity a množství katalyzátoru a podle aktivity a množství použitého reakčního činidla, obvykle je mezi 1 hodinou a 100 hodinami, s výhodou mezi 1 hodinou a 50 hodinami. Reakční teplota je obvykle 0 až 120 °C, s výhodou 20 až 80 °C.
 20 V případě, že se používá takový katalyzátor, jako je Raneyův nikl nebo paladium na uhlí, je tlak vodíku obvykle 0,1 až 10 MPa. I když se produkt může použít v následující reakci ve formě reakční směsi nebo ve formě surového produktu, může být z reakční směsi izolován obvyklými způsoby a snadno se může vyčistit, například rekrystalizací, destilací a chromatografií. Cyklizace se provádí zahříváním nebo v přítomnosti bazického katalyzátoru. Mezi příklady bází jako
 25 katalyzátor patří například alkoxidy kovů, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, terc. butoxid draselný atd., hydridy kovů, jako je hydrid sodný, hydrid draselný atd., lithná reakční činidla, jako je butyllithium, fenyllithium atd., a Grignardova reakční činidla, jako je methylmagneziumbromid, fenyilmagneziumbromid atd. Obvykle se používají v množství 0,01 až 5 ekvivalentů, s výhodou 0,05 až 0,5 ekvivalentů. Tato reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla,
 30 které je inertní k reakčním složkám. Jako rozpouštědlo se může použít jakékoliv rozpouštědlo, které nepřekáží průběhu reakce. Mezi výhodné příklady patří alkoholy, jako je methanol, ethanol, propanol atd., ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimethoxyethan atd., uhlovodíky, jako je benzen, toluen, cyklohexan, hexan atd., amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid atd., halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan,
 35 chloroform, tetrachlormethan, 1,2-dichlorethan atd., nitrily, jako je acetonitril, propionitril atd., sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid atd., nebo směs těchto rozpouštědel. Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 48 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 12 hodinami. Reakční teplota je obvykle -20 až 200 °C, s výhodou -10 až 150 °C. Produkt obecného vzorce LXIII se může popřípadě izolovat z reakční směsi a může se snadno vyčistit, například rekrystalizací, destilací
 40 a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce LXIV se vyrábí ze sloučeniny obecného vzorce LXIII v podstatě stejným způsobem jako se vyrábí sloučeniny obecného vzorce XII ze sloučeniny obecného vzorce X.

45 Prodloužení řetězce uhlíků na postranním řetězci sloučeniny obecného vzorce LXIV se může provádět způsobem podobným známým reakcím, kterými se prodlužuje uhlíkatý řetězec. Například kyanová skupina se hydrolyzuje za alkalických nebo kyselých podmínek. Získá se tak karboxylová skupina. Nebo se karboxylová skupina převede na ester, který se pak zredukuje na
 50 alkoholovou sloučeninu a následuje halogenace a kyanace.

Sloučenina obecného vzorce LXV se vyrábí ze sloučeniny obecného vzorce LXIV v podstatě stejným způsobem jako se vyrábí sloučenina obecného vzorce XV ze sloučeniny obecného vzorce XII. Sloučenina obecného vzorce LXVI se ze sloučeniny obecného vzorce LXV vyrábí
 55 katalytickou hydrogenací. Sloučenina obecného vzorce LXVI se může vyrábět přímo ze

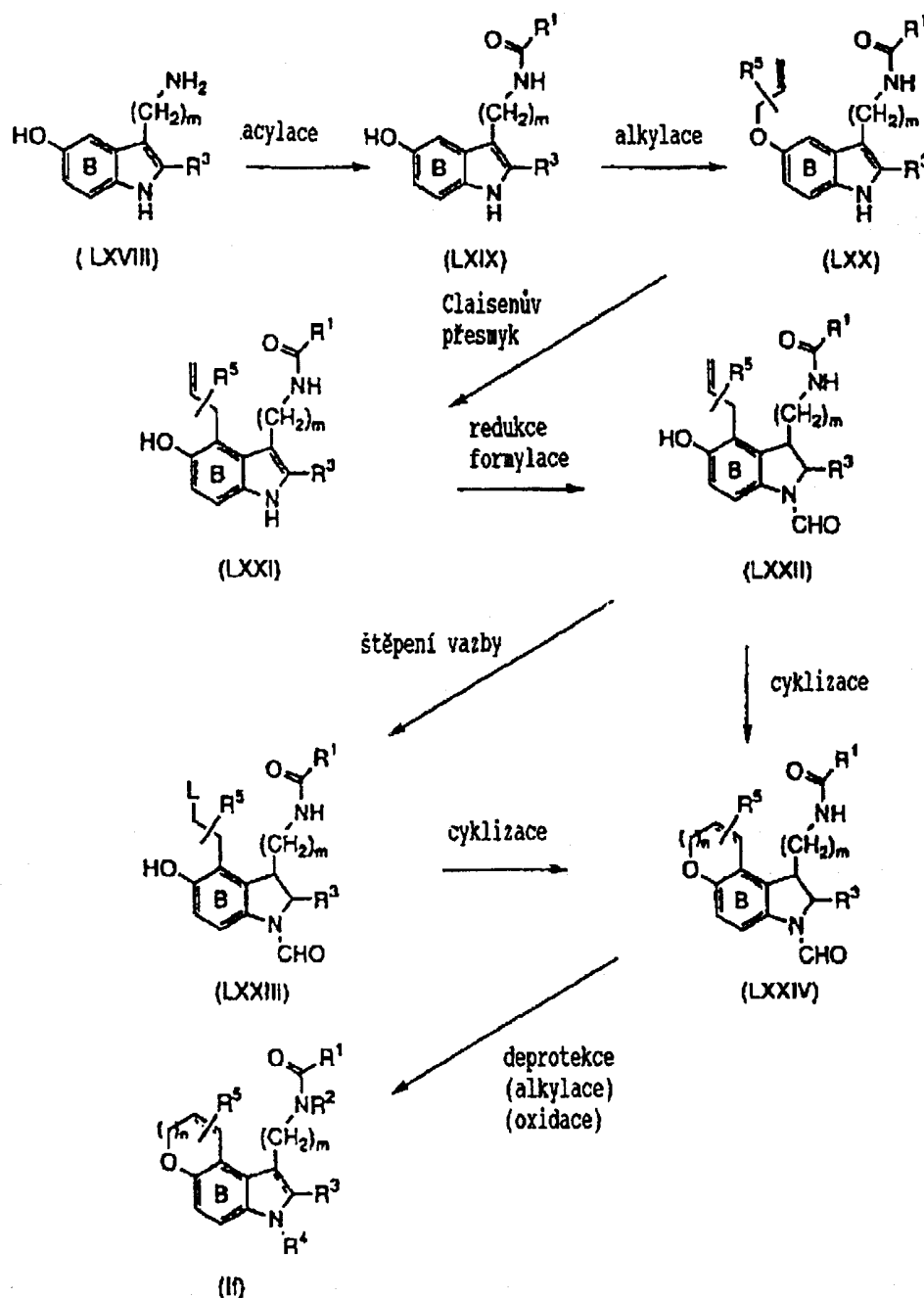
sloučeniny obecného vzorce LXIV použitím silnějších reakčních podmínek uvedených při výrobě sloučeniny obecného vzorce LXV.

5 Sloučenina obecného vzorce LXVII se vyrábí tak, že se amidová část sloučeniny obecného vzorce LXVI podrobí redukci. Mezi redukční činidla, která se používají, patří například komplexní hydridy kovů (např. hydridohlinitan lithný). Jako rozpouštědlo se obvykle používají
ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran atd., nebo směs takového etheru s inertním
rozpouštědlem (např. hexanem, cyklohexanem atd.). Množství redukčního činidla, které se
10 používá v této reakci, se pohybuje v rozmezí od 1 až 30 ekvivalentů, s výhodou od 3 do 10 ekvivalentů. Reakční teplota je obvykle -20 až 150°C , s výhodou 10 až 100°C . Produkt obecného vzorce LXVII se může popřípadě z reakční směsi izolovat a snadno se vyčistit, například rekrytalizací, destilací a chromatografií.

15 Sloučeniny obecného vzorce Id a Ie se mohou vyrábět ze sloučenin obecného vzorce LXVI, respektive LXVII, v podstatě stejným způsobem jako při výrobě sloučeniny obecného vzorce XVII ze sloučeniny obecného vzorce XVI.

20 Sloučenina obecného vzorce LXIX se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce LXVIII v podstatě stejným způsobem jako se vyrábí sloučenina obecného vzorce XVII ze sloučeniny obecného vzorce XVI.

Reakční schéma 10:



Sloučenina obecného vzorce LXVIII se může vyrábět způsoby známými z oblasti techniky nebo se může získávat komerčně, jako například serotonin nebo jeho sůl.

5

Sloučenina obecného vzorce LXX se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce LXIX v podstatě stejným způsobem, jako je vyrábí sloučenina obecného vzorce L ze sloučeniny obecného vzorce XVIII.

10

Sloučenina obecného vzorce LXXI se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce LXX v podstatě stejným způsobem, jako se vyrábí sloučenina obecného vzorce LI ze sloučeniny obecného vzorce L.

15

Sloučenina obecného vzorce LXXII se může vyrábět tak, že se sloučenina obecného vzorce LXXI podrobí redukci a výsledný produkt se podrobí formylaci. Jako redukční činidlo se obvykle

používá sloučenina komplexního hydridu kovu, jako je kyanhydridoboritan sodný. Jako rozpouštědlo se obvykle používá organická kyselina, jako je kyselina octová a kyselina propionová, nebo směs organické kyseliny s inertním rozpouštědlem (např. ethery, jako je diethylether, tetrahydrofuran atd., a uhlovodíky, jako je hexan, cyklohexan atd.). Množství redukčního činidla, které se používá v této reakci, se pohybuje v rozmezí od 1 do 30 ekvivalentů, s výhodou od 3 do 10 ekvivalentů. Reakční teplota je obvykle -20 až 100°C , s výhodou 0 až 80°C . Reakční doba je obvykle mezi 30 minutami a 12 hodinami, s výhodou mezi 30 minutami a 3 hodinami. Následující formylace se může provádět za podmínek popsaných například v kapitole „Protection for the Amino Group“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ (druhé vydání, 1991) T. W. Greena. Produkt obecného vzorce LXXII se může popřípadě izolovat z reakční směsi konvenčním způsobem. Snadno se vyčistí například rekrystalizací, destilací a chromatografií.

Sloučenina obecného vzorce LXXIII se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce LXXII v podstatě stejným způsobem, jako se vyrábí sloučenina obecného vzorce LII ze sloučeniny obecného vzorce LI.

Sloučenina obecného vzorce LXXIV se může vyrábět ze sloučeniny obecného vzorce LXXIII v podstatě stejným způsobem, jako se vyrábí sloučenina obecného vzorce Ia ze sloučeniny obecného vzorce LII.

Sloučenina obecného vzorce LXXIV se může získávat způsoby známými z oblasti techniky, například cyklizační reakcí s použitím kyselého katalyzátoru (např. kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, BF_3 -etherátu atd.), perkyseliny (např. m-chlorperbenzoové kyseliny atd.) nebo halogenu (např. jodu, bromu atd.).

Sloučenina obecného vzorce If se může vyrábět odstraněním formylové skupiny sloučeniny obecného vzorce LXXIV v přítomnosti kyselého katalyzátoru nebo bazického katalyzátoru. Jako reakční podmínky pro odstranění formylové skupiny lze odkázat na popis v kapitole „Protection for the Amino Group“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ (druhé vydání, 1991) T. W. Greena.

A jestliže je to žádoucí, může se provést alkylace nebo oxidace na indol z indolinu.

Po izomerizaci se mohou konfigurační izomery (E- a Z-formy) shora uvedených sloučenin obecného vzorce XII, XV, XXXIV, XXXV, LVII, LXIV nebo LXV izolovat a vyčistit způsoby dělení známými z oblasti techniky, například extrakcí, rekrystalizací, destilací a chromatografií nebo podobně. Získají se tak čisté sloučeniny. Jestliže je to žádoucí, izomerizace dvojné vazby v těchto sloučeninách se může provádět způsoby popsanými v „Shin Jikken Kagaku Koza (New Lectures on Experimental Chemistry)L, 15 (Japonská chemická společnost), str. 251 až 253, „Jikken Kagaku Koza (New Lectures on Experimental Chemistry 19)“, 4. vydání, str. 273 až 274 (Japonská chemická společnost) nebo analogickými způsoby, například takovými způsoby, jako je zahřívání, použití kyselého katalyzátoru, katalyzátoru transitního kovu, kovového katalyzátoru, radikálového katalyzátoru nebo silné báze jako katalyzátoru nebo světelným zářením. Získají se tak odpovídající čisté izomery.

Sloučenina obecného vzorce I zahrnuje stereoizomery podle toho, které substituenty tato sloučenina nese. Předložený vynález zahrnuje nejen jednotlivé izomery, ale také jejich směsi.

Jestliže je to žádoucí, kterýkoliv ze shora uvedených reakčních stupňů může být doprovázen známým odstraněním chránicí skupiny, známou acylací, alkylací, hydrogenací, oxidací, redukcí, prodloužením řetězce atomů uhlíku a substituční reakcí, buď samostatně nebo v kombinaci dvou nebo více těchto reakcí. Získá se tak sloučenina obecného vzorce I. Pro tyto reakce se odkazuje například na způsoby popsané v „Shin Jikken Kagaku Koza (New Lectures on Experimental

Chemistry)", 15 a 16 (Japonská chemická společnost, publikováno 1977, 1978) nebo na analogické způsoby.

5 Ve shora uvedených reakčních stupních pro výrobu sloučenin podle předloženého vynálezu a pro výrobu výchozích sloučenin podle vynálezu v případě, kde výchozí sloučeniny sloučenin podle vynálezu mají jako substituenty aminovou skupinu, karboxylovou skupinu a/nebo hydroxylovou skupinu, mohou být tyto skupiny chráněny obvyklými chráničemi skupinami, jako jsou ty skupiny, které se obvykle používají v chemii peptidů. Po reakci se chránič skupiny mohou odstranit, aby se získaly zamýšlené produkty.

10 Mezi chránič skupiny aminové skupiny patří například formylová skupina, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karboxylové skupiny (např. acetylová, propionyllová atd.), alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-oxykarboxylové skupiny (např. methoxykarboxylová skupina, ethoxykarboxylová skupina atd.), aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karboxylové skupiny (např. benzoylová skupina atd.), aralkyl(se 7 až 11 atomy uhlíku)-karboxylové skupiny (např. benzyloxykarboxylová skupina atd.), tritylová skupina, ftaloylová skupina, N,N-dimethylaminomethylenová skupina atd. Tyto chránič skupiny mohou být popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty, jako jsou atomy halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu atd.) a nitroskupina.

20 Mezi chránič skupiny karboxylové skupiny patří například alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, terc. butylová skupina atd.), arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová skupina atd.), tritylová skupina, silylová skupina atd. Tyto chránič skupiny mohou být popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty, jako jsou atomy halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu atd.), formylová skupina, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karboxylové skupiny (např. acetylová, propionyllová, butylkarboxylová skupina atd.) a nitroskupina.

30 Mezi chránič skupiny hydroxylové skupiny patří například alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku (např. methylová, ethylová, propylová, izopropylová, butylová, terc. butylová skupina atd.), arylová skupina se 6 až 10 atomy uhlíku (např. fenylová skupina atd.), aralkylové skupiny se 7 až 11 atomy uhlíku (např. benzylová skupina atd.), alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karboxylové skupiny (např. acetylová, propionyllová skupina atd.), aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karboxylová skupina (např. benzoylová skupina atd.), aralkyl(se 7 až 11 atomy uhlíku)karboxylové skupiny (např. benzyloxykarboxylová skupina atd.), tetrahydropyranylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina, silylová skupina atd. Tyto chránič skupiny mohou být popřípadě substituovány jedním až třemi substituenty, jako jsou atomy halogenu (např. atom fluoru, chloru, bromu, jodu atd.), alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku) např. methylová, ethylová, propylová skupina atd.), aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karboxylová skupina (např. fenylová skupina atd.), aralkylové skupiny se 7 až 11 atomy uhlíku (např. benzylová skupina atd.) a nitroskupina.

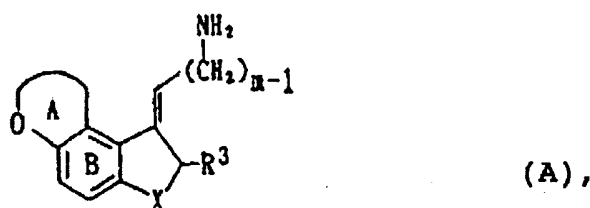
40 Tyto chránič skupiny se mohou odstraňovat způsoby známými z oblastmi techniky nebo analogickými způsoby. Například je použitelná redukce nebo způsob používající kyselin, bázi, ultrafialové paprsky, hydrazin, fenylhydrazin, N-methyldithiokarbamat sodný, tetrabutylamoniumfluorid nebo octan palladnatý.

45 Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se může izolovat a vyčistit známými způsoby, například extrakcí rozpouštědlem, změnou kapaliny, přenosem rozpouštědla, krystalizací, rekrystalizací nebo chromatografií. Výchozí sloučeniny a jejich soli sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se mohou také izolovat a čistit známým způsobem, jako jsou shora uvedené způsoby, ale mohou se popřípadě i přímo použít v dalším reakčním stupni bez izolace.

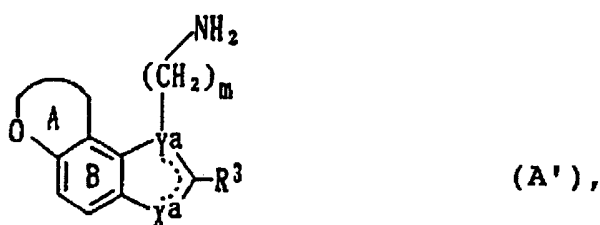
55 V případě, kdy se sloučenina obecného vzorce I čistí rekrystalizací, používá se například voda, alkoholy (např. methanol, ethanol, propanol, izopropanol atd.), aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen, xylen atd.), halogenované uhlovodíky (např. dichlormethan, chloroform atd.), nasycené uhlovodíky (např. hexan, heptan, cyklohexan atd.), ethery (např. diethylether, izo-

- propylether, tetrahydrofuran, dioxan atd.), ketony (např. aceton, methylethylketon atd.), nitrily (např. acetonitril atd.), sulfoxidy (např. dimethylsulfoxid atd.), amidy kyselin (např. N,N-dimethylformamid atd.), estery (např. ethylacetát atd.), karboxylové kyseliny (např. kyselina octová, kyselina propionová atd.) atd. Mohou se používat jednotlivě nebo, jestliže je to žádoucí, jako směsi obsahující dvě nebo více těchto rozpouštědel ve vhodných poměrech, například 1:1 až 1:10.

- V případě, kdy se ve shora uvedených reakčních stupních tyto produkty získávají jako volné sloučeniny, mohou se převádět na své soli způsoby známými v oblasti techniky. V těchto případech, kdy se získávají jako soli, se tyto soli mohou obvyklými způsoby převádět na volné sloučeniny nebo na jiné soli. Takto získaná sloučenina obecného vzorce I se může izolovat a vyčistit z reakčních směsí známými způsoby, například přenosem rozpouštědla, zahuštěním, extrakcí rozpouštědlem, frakční destilací, krystalizací, rekrystalizací nebo chromatografií.
- Jestliže sloučenina obecného vzorce I existuje jako konfigurační izomery, diastereoizomery nebo konformery, může se izolovat odděleně, jestliže je to žádoucí, podle shora uvedených způsobů dělení a čištění. Směsi opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I se mohou izolovat v (+)-formě a (–)-formě obvyklými optickými štěpeními.
- Sloučenina obecného vzorce i



v němž symboly znamenají jak shora uvedeno, nebo obecného vzorce ii



- v němž symboly znamenají jak shora uvedeno, nebo jejich sůl, jak byla získána v reakčních postupech při výrobě shora uvedené sloučeniny obecného vzorce I, je nová sloučenina a může se používat jako výchozí materiál pro výrobu sloučeniny podle předloženého vynálezu. Z nich jsou výhodné následující:

- 2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylamin,
- 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylamin
- a jejich soli.

- Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu vykazuje vysokou vazebnou afinitu na receptor melatoninu a sloučenina obecného vzorce I je vysoce selektivní, zvláště u ML-1 receptoru. Tato sloučenina má nízkou toxicitu a vedlejší účinky a je tedy užitečná v léčivech.

Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu působí jako agonista melatoninu u savců (např. u myši, krysy, křečka, králíka, kočky, psa, hovězího dobytka, ovce, opice, člověka atd.), je užitečná jako prostředek s vazebnou afinitou na melatoninový receptor, zvláště prostředek agonistický na receptor melatoninu, a může se tedy používat pro prevenci a léčeni
 5 poruch regulace biorytmů a různých dalších poruch, které mohou být ovlivněny melatoninem, například poruch rytmu spánku–probuzení, pásmové nemoci, syndromu pracovního posunu, sezónní melancholie, genitálních a endokrinních poruch, senilní demence, Alzheimerovy choroby, různých poruch souvisejících se stárnutím (např. pro prevenci stárnutí atd.), cerebro-
 10 vaskulárních poruch (např. cerebrální hemoragie atd.), poranění lebky, poranění páteře, stresu, epilepsie, křečí, úzkosti, deprese, Parkinsonismu, hypertenze, glaukomu, rakoviny, nespavosti a cukrovky. U savců působí také jako antagonist melatoninu. Je účinná také při imunoregulaci, nootropii, uklidnění a regulaci ovulace (např. antikoncepci). Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu se může používat například v regulátorech biorytmů, s výhodou
 15 v léčivech pro poruchy spaní (např. léčivech indukujících spaní atd.), v regulátorech rytmu spánku–probuzení (včetně těch, které regulují rytmus spaní–probuzení), v léčivech pro fyziologické syndromy způsobené změnami časové zóny, například tak zvané pásmové nemoci atd.

Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu má nízkou toxicitu a může se
 20 bezpečně podávat perorálními nebo parenterálními cestami (např. pro lokální podávání, rektální podávání, intravenózní podávání atd.), buď přímo nebo jako farmaceutické prostředky po smíchání s farmaceuticky přijatelnými nosiči použitím způsobů známých z oblasti techniky, například jako tablety (včetně cukrem potažených tablet, filmem potažených tablet), prášky,
 25 granule, tobolky (včetně měkkých tobolek), kapaliny, injekce, čípky, přípravky s trvalým uvolňováním, náplasti a také jako žvýkáci guma atd. Množství sloučeniny obecného vzorce I v přípravku podle předloženého vynálezu je přibližně 0,01 až téměř 100 % hmotn. z celkové hmotnosti přípravku. Dávka přípravku se mění, podle subjektu, kterému se přípravek podává, podle cesty podávání, podle poruchy atd. Například, jestliže se přípravek podává dospělému
 30 pacientovi, který trpí poruchami spaní, je výhodné podávat přípravek jednou denně nebo v několika oddělených dávkách v množství přibližně 0,0005 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji přibližně 0,001 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti v pojmech množství účinné složky, sloučeniny obecného vzorce I. Přípravek může být používán s dalšími účinnými složkami (jako je např. benzodiazepinový typ léčiv obsahující benzodiazepinové sloučeniny, jako je triazolam, diazepam, alprazolam, estazolam atd., činidla regulující rytmus spaní obsahující deriváty mast-
 35 ných kyselin, jako je butoktamid a jeho soli atd., látky snižující spaní obsahující cis-9,10-oktadecenamid atd.). Taková další účinná složka a sloučenina obecného vzorce I se mohou smíchat způsoby známými z oblasti techniky. Získají se tak farmaceutické přípravky (např. tablety, prášky, granule, tobolky včetně měkkých tobolek, kapaliny, injekce, čípky, přípravky s trvalým uvolňováním atd.) nebo se mohou připravovat odděleně ve formě různých přípravků, které se
 40 mohou podávat stejnému subjektu buď současně nebo v různém čase.

Mezi farmaceuticky přijatelné nosiče, použitelné při výrobě přípravku podle předloženého vynálezu, patří různé organické a anorganické nosiče, o nichž je známo, že jsou užitečné ve farmaceutických přípravcích. Patří mezi ně například ředidla, mazadla, vazebná činidla,
 45 dezintegrační činidla atd. v pevných přípravcích a rozpouštědla, solubilizační činidla, suspendační činidla, izotonizující činidla, pufry, bolest zmírňující činidla atd. v kapalných přípravcích. Jestliže je to žádoucí, mohou se používat také obvyklá ochranná činidla, antioxidační činidla, barviva, sladidla, adsorpční činidla, zvlhčovací činidla a další přísady.

50 Mezi ředidla, použitelná v předloženém vynálezu, patří například laktóza, bílý cukr, D–manitol, škrob, kukuřičný škrob, krystalická celulóza, lehký anhydrid kyseliny křemičité atd.

Mezi mazadla patří například stearát hořečnatý, stearát vápenatý, talek, koloidní oxid křemičitý atd.

Mezi vazebná činidla patří například krystalická celulóza, bílý cukr, D–manitol, dextrin, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, škrob, sacharosa, želatina, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy atd.

- 5 Mezi dezintegrační činidla patří například škrob, karboxymethylcelulóza, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy, sodná sůl kroskarmelózy, sodná sůl karboxymethylškrobu, L–hydroxypropylcelulóza atd.

- 10 Mezi rozpouštědla patří například voda pro injekce, alkohol, propylenglykol, makrogol, sezamový olej, kukuřičný olej, olivový olej atd.

Mezi solubilizační činidla patří například polyethylenglykol, propylenglykol, D–manitol, benzylbenzoát, ethanol, trisaminomethan, cholesterol, triethanolamin, uhličitán sodný, citrát sodný atd.

- 15 Mezi suspenzační činidla patří například povrchově aktivní činidla, jako je stearyltriethanolamin, laurylsulfát sodný, laurylaminopropionová kyselina, lecithin, benzalkoniumchlorid, benzetoniumchlorid, monostearát glycerinu atd., a hydrofilní polymery, jako je polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, sodná sůl karboxymethylcelulózy, methylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza atd.

- 20 Mezi izotonizující činidla patří například glukosa, D–sorbitol, chlorid sodný, glycerin, D–manitol atd.

- 25 Mezi pufrý patří například pufrovací kapaliny, jako jsou fosfáty, acetáty, uhličitany, citráty atd.

Mezi bolest zmiňující činidla patří například benzylalkohol atd.

- Mezi ochranná činidla patří například p–hydroxybenzoáty, chlorbutanol, benzylalkohol, fenethylalkohol, dehydrooctová kyselina, kyselina sorbová atd.

- 30 Mezi antioxidační činidla patří například siřičitany, kyselina askorbová, α –tokoferol atd.

Příklady provedení vynálezu

- 35 Předložený vynález je podrobně popsán prostřednictvím následujících referenčních příkladů, příkladů, formulačních příkladů a experimentálních příkladů, které však slouží pouze jako ilustrace provedení podle vynálezu, ale neomezují tento vynález. V předloženém vynálezu lze provést různé modifikace a změny, aniž by se tím došlo k odchýlení od rozsahu tohoto vynálezu.

- 40 „Teplota místnosti“, jak se na ni odkazuje v následujících referenčních příkladech a příkladech, obecně znamená teplotu od asi 10 °C do 35 °C. Pokud není jinak uvedeno, všechna „%“ jsou procenta hmotnostní.

- 45 Zkratky, na které se zde odkazuje, znamenají následující:

s	znamená singlet,
d	znamená dublet,
t	znamená triplet,
50 q	znamená kvartet,
m	znamená multiplet,
br	znamená široký,
J	znamená interakční konstantu,
Hz	znamená jednotku hertze,
55 CDCl ₃	znamená deuteriochloroform,

d ₆ -DMSO	znamená (dimethylsulfoxid)-d ₆ ,
D ₂ O	znamená deuteriumoxid,
NMR	znamená protonová nukleární magnetická rezonance,
BINAP	znamená 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl,
5 T-BINAP	znamená 2,2'-bis[di(4-methylfenyl)fosfino]-1,1'-binaftyl a
DM-BINAP	znamená 2,2'-bis[di(3,5-dimethylfenyl)fosfino]-1,1'-binaftyl.

Referenční příklad 1

10

2,3-Dihydroxybenzofuran-5-karbaldehyd

Chlorid titaničitý (28 ml) se přikape k dichlormethanovému (100 ml) roztoku obsahujícím 2,3-dihydrobenzofuran (10,0 g, 83,2 mmol) a dichlormethyl-methyl-ether (11,3 ml, 0,125 mmol) za chlazení ledem. Směs se míchá 1 hodinu za stálého chlazení ledem. Potom se k reakční směsi přidá voda. Dichlormethan se za sníženého tlaku odstraní a zbytek se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se zahustí. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu (hexan/ethylacetát v poměru 1:1). Získá se tak 11,4 g (výtěžek 92 %) cílové sloučeniny, kterou byl olej. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 3,28 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,70 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 1,0 Hz a 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,0 Hz), 9,83 (1H s).

20

Referenční příklad 2

25

Ethylester (E)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-propenové kyseliny

60% hydrid sodný (3,39 g, 84,6 mmol) se přidá k tetrahydrofuranovému (150 ml) roztoku triethyl-fosfonoacetátu (19,0 g, 84,6 mmol) za chlazení ledem. Směs se míchá 20 minut. K této směsi se přikape tetrahydrofuranový (15 ml) roztok 2,3-dihydrobenzofuran-5-karbaldehydu (11,4 g, 76,9 mmol) a směs se míchá další 1 hodinu. K reakční směsi se přidá voda a směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu (hexan/ethylacetát v poměru od 95:5 do 9:1). Získá se tak 14,7 g (výtěžek 88 %) cílové sloučeniny, kterou byl olej. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,63 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,28 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 16,0 Hz).

35

Referenční příklad 3

40

Ethylester 3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionové kyseliny

5% paladium na uhlí (1 g, obsahující 50 % vody) se přidá k ethanolovému (150 ml) roztoku ethylesteru (E)-3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-propenové kyseliny (14,7 g, 66,7 mmol). Směs se míchá v atmosféře vodíku 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získá se tak 14,6 g (výtěžek 99 %) cílové sloučeniny, kterou byl olej. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,18 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,05 (1H, s).

50

Sloučenina, která zde byla získána, byla použita v následující reakci bez dalšího čištění.

Referenční příklad 4

Ethylester 3-(7-brom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionové kyseliny

- 5 Brom (10,5 g, 65,8 mmol) se přikape k roztoku kyseliny octové (150 ml), který obsahuje ethylester 3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionové kyseliny (14,5 g, 65,8 mmol) a octan sodný (5,94 g, 72,4 mmol). Směs se míchá 1 hodinu za teploty místnosti. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Ke zbytku se přidá voda. Směs se pak extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem, vysuší se nad síranem hořečnatým
- 10 a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se tak 19,2 g (výtěžek 97 %) cílové sloučeniny, kterou byl olej. NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,57 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,85 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,28 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,13 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 6,97 (1H, s), 7,11 (1H, s).
- 15 Sloučenina, která zde byla získána, byla použita v následující reakci bez dalšího čištění.

Referenční příklad 5

20 3-(7-Brom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionová kyselina

- Vodný roztok (100 ml) hydroxidu sodného (15 g) se přidá k tetrahydrofuranovému (20 ml) roztoku ethylesteru 3-(7-brom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionové kyseliny (19,1 g, 63,8 mmol). Směs se míchá 3 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se okyselí přidáním
- 25 kyseliny chlorovodíkové a směs se pak extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystaluje ze směsi ethylacetát/hexan. Získá se tak 12,8 g (výtěžek 73 %) cílové sloučeniny, t.t. 117 až 118 °C. NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,64 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,87 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,82 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 6,97 (1H, s), 7,11 (1H, s), skryto (1H).
- 30

Referenční příklad 6

35 4-Brom-1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-on

- Thionylchlorid (10,1 ml, 0,139 mol) se přidá ke 3-(7-brom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-propionové kyselině (12,7 g, 46,2 mmol). Směs se míchá 30 minut při 75 °C. Reakční směs se pak zahustí za sníženého tlaku. Získá se chlorid kyseliny. Takto připravený chlorid se přikape
- 40 k 1,2-dichlorethanové (100 ml) suspenzi bezvodého chloridu hlinitého (6,77 g, 50,8 mmol) za chlazení ledem a směs se míchá 30 minut. Reakční směs se vlije do vody a potom se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (hexan/ethylacetát v poměru 8:2) a potom rekrystalizací ze směsi ethylacetát/-izopropylether. Získá se tak 1,00 g (výtěžek 9 %) cílové sloučeniny, t.t. 149 až 150 °C.
- 45 NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,64 až 2,72 (2H, m), 3,08 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,57 (2H, t, $J = 9,0$ Hz), 4,76 (2H, t, $J = 9,0$ Hz), 7,41 až 7,43 (1H, m).

Referenční příklad 7

- 50 (E)-(4-brom-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)acetonitril

- 60% hydrid sodný (0,17 g, 4,35 mmol) se přidá k tetrahydrofuranovému roztoku (20 ml) diethyl-kyanmethylfosfonátu (0,77 g, 4,35 mmol) za chlazení ledem. Směs se míchá 20 minut.
- 55 Ke směsi se přidá tetrahydrofuranový (10 ml) roztok 4-brom-1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno-

[5,4-b]furan-8-onu (1,00 g, 3,95 mmol) a směs se míchá další dvě hodiny za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá voda a směs se pak extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu (hexan/ethylacetát v poměru od 85:15 do 8:2) a potom rekrystalizací ze směsi ethylacetát/izopropylether. Získá se tak 0,47 g (výtěžek 43 %) cílové sloučeniny, t.t. 200 až 203 °C. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 3,02 až 3,18 (4H, m), 3,41 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,77 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,42 až 5,46 (1H, m), 7,31 (1H, s).

10 Referenční příklad 8

3-(3-Fluor-4-methoxyfenyl)propionová kyselina

Kyselina malonová (7,5 g, 72,1 mol) a piperidin (0,84 g, 9,83 mmol) se přidají k pyridinovému (20 ml) roztoku 3-fluor-4-methoxybenzaldehydu (10,1 g, 65,5 mmol). Směs se 7 hodin míchá za zahřívání na 120 °C. Reakční směs se vlije do vody obsahující led. Vysrážený prášek se odfiltruje. Prášek se vysuší a rozpustí se v kyselině octové (300 ml) bez dalšího čištění. Přidá se k němu 5% paladium na uhlí (3 g, obsahující 50 % vody) a směs se míchá v atmosféře vodíku 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Získá se 8,54 g (výtěžek: 66 %) cílové sloučeniny, t.t. 114 až 117 °C. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,87 (3H, s), 6,80 až 7,00 (3H, m), skryto (1H).

25 Referenční příklad 9

5-Fluor-6-methoxy-1-indanon

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 6 se získá cílová sloučenina ze 3-(3-fluor-4-methoxyfenyl)propionové kyseliny. Výtěžek byl 91 %, t.t. 152 až 153 °C (rekrystalována ze směsi methanol/ethylacetát). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 2,71 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,08 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,92 (3H, s), 7,17 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,29 (d, J = 8,1 Hz). Pro C₁₀H₉FO₂ vypočteno: 66,66 % C, 5,03 % H, nalezeno: 66,82 % C, 5,06 % H.

35

Referenční příklad 10

(E)-(5-fluor-6-methoxyindan-1-yliden)acetonitril

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 7 se získá cílová sloučenina z 5-fluor-6-methoxy-1-indanonu a diethylkyanmethylfosfonátu. Výtěžek byl 75 %, t.t. 197 až 199 °C (rekrystalována ze směsi hexan/ethylacetát). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 3,00 až 3,19 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,53 (1H, t, J = 2,2 Hz), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 10,3 Hz). Pro C₁₂H₁₀FNO vypočteno: 70,93 % C, 4,96 % H, 6,89 % N, nalezeno: 70,65 % C, 5,13 % H, 6,99 % N.

45

Referenční příklad 11

50 2-(5-Fluor-6-methoxyindan-1-yl)ethylamin

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 18, který bude uveden níže, se získá cílová sloučenina z (E)-(5-fluor-6-methoxyindan-1-yliden)acetonitrilu. Výtěžek byl 88 %. Sloučenina byla získána jako olej. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,50 až 1,80 (2H, m), 1,90 až 2,08 (1H, m),

2,20 až 2,40 (1H, m), 2,67 až 2,90 (4H, m), 3,00 až 3,20 (1H, m), 3,87 (3H, s), 6,80 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,92 (1H, t, $J = 11,0$ Hz), skryto (2H).

5 Referenční příklad 12

N-[2-(5-fluor-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

Propionylchlorid (2,5 g, 27,0 mol) se postupně po kapkách přidá k tetrahydrofuranovému (20 ml) roztoku obsahujícímu 2-(5-fluor-6-methoxyindan-1-yl)ethylamin (4,35 g, 20,8 mmol) a triethylamin (4,21 g, 41,6 mol) za chlazení ledem. Po dvouhodinovém míchání za teploty místnosti se reakční směs vlije do vody. Organická látka se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem a vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Výsledný zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (hexan/ethylacetát v poměru 10:90). Získá se tak 4,87 g (výtěžek 88 %) cílové sloučeniny, t.t. 76 až 78 °C. NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,47 až 1,81 (2H, m), 1,94 až 2,41 (2H, m), 2,21 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 2,70 až 2,90 (2H, m), 3,00 až 3,20 (1H, m), 3,38 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,87 (3H, s), 5,50 (1H, br s), 6,82 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 11,4$ Hz). Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NFO}_2$ vypočteno: 67,90 % C, 7,60 % H, 5,28 % N, nalezeno: 67,83 % C, 7,27 % H, 5,25 % N.

Referenční příklad 13

25 N-[2-(5-fluor-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

Bromid boritý (7,9 g, 31,5 mmol) se postupně po kapkách přidá k dichlormethanovému (100 ml) roztoku N-[2-(5-fluor-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (4,18 g, 15,8 mmol) za chlazení ledem. Po 2 hodinách míchání za stálého chlazení ledem se reakční směs vlije do vody s ledem, potom se míchá 3 hodiny za teploty místnosti a organická látka se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem a vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Výsledný zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (hexan/ethylacetát v poměru 1:9). Získá se tak 3,68 g (výtěžek 93 %) cílové sloučeniny, t.t. 93 až 96 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetát/hexan). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,20 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,47 až 1,80 (2H, m), 1,88 až 2,10 (1H, m), 2,22 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 2,20 až 2,40 (1H, m), 2,65 až 2,90 (2H, m), 2,95 až 3,13 (1H, m), 3,37 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 5,59 (1H, br s), 6,09 (1H br s), 6,83 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 10,6$ Hz). Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NFO}_2$ vypočteno: 66,91 % C, 7,22 % H, 5,57 % N, nalezeno: 66,84 % C, 7,10 % H, 5,54 % N.

Referenční příklad 14

45 N-[2-(5-fluor-6-(2-propinyloxy)indan-1-yl)ethyl]propionamid

Uhličitán draselný (1,37 g, 9,95 mmol) a propargylbromid (2,4 g, 19,9 mol) se přidají k dimethylformamidovému (10 ml) roztoku N-[2-(5-fluor-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (0,5 g, 1,99 mmol) a směs se míchá 2 hodiny při 120 °C. Reakční roztok se vlije do vody a organická látka se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem a vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Výsledný zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (ethylacetát). Získá se tak 0,56 g (výtěžek 97 %) cílové sloučeniny, t.t. 78 až 81 °C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,50 až 1,83 (2H, m), 1,91 až 2,11 (1H, m), 2,21 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,20 až 2,41 (1H, m), 2,55 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 2,65 až 2,95

(2H, m), 3,00 až 3,20 (1H, m), 3,38 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 4,47 (2H, d, $J = 2,2$ Hz), 5,47 (1H, br s), 6,91 (1H, s), 6,96 (1H, s).

5 Referenční příklad 15

Ethylester 3-(6,7-dibrom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionové kyseliny

10 Brom (0,80 g, 5,01 mmol) se přikape ke směsi ethylesteru 3-(7-brom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionové kyseliny (1,0 g, 3,34 mmol) a železa (10 mg) v kyselině octové (10 ml). Reakční směs se míchá 5 hodin při 50 °C. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá voda a organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným
15 vodným roztokem chloridu sodného a vodou, potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (ethylacetát/hexan v poměru 1:3). Získá se tak 0,67 g (výtěžek 53 %) cílové sloučeniny, t.t. 42 až 43 °C. NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,60 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,07 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,27 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,68 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,06 (1H, s).

20

Referenční příklad 16

3-(6,7-Dibrom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionová kyselina

25

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 5 se získá cílová sloučenina z ethylesteru 3-(6,7-dibrom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionové kyseliny. Výtěžek byl 93 %, t.t. 177 až 178 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetát/hexan). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,67 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,08 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,27 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,68 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,07
30 (1H, s).

Referenční příklad 17

35 4,5-Dibrom-1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-on

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 6 se získá cílová sloučenina ze 3-(6,7-dibrom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)propionové kyseliny. Výtěžek byl 88 %, t.t. 224 až 226 °C (rekrytalována ze směsi chloroform/izopropylether). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,72 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,05 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,55 (2H, t, $J = 9,0$ Hz), 4,79 (2H, t, $J = 9,0$ Hz).
40

Referenční příklad 18

45 1,2,6,7-Tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-on

5% Palladium na uhlí (50 % vody, 2,9 g) a octan sodný (17,9 g, 0,22 mol) se přidají k roztoku 4,5-dibrom-1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-onu (29,0 g, 87,4 mmol) v kyselině octové (550 ml). Směs se katalyticky redukuje v atmosféře vodíku za teploty a tlaku místnosti. Po
50 absorbování vypočteného množství vodíku se paladium na uhlí odfiltruje a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Ke zbytku se přidá voda. Organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vodou a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (ethylacetát/hexan v poměru 15:85). Získá se cílová sloučenina. Výtěžek byl
55

13,5 g (89 %), t.t. 133 až 134 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetát/hexan). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,68 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,08 (2H, t, $J = 5,9$ Hz), 3,47 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,65 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,1$ Hz). Pro $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ vypočteno: 75,84 % C, 5,79 % H, nalezeno: 75,69 % C, 5,69 % H.

Referenční příklad 19

(E)-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)acetonitril

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 7 se získá cílová sloučenina z 1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-onu a diethylkyanmethylfosfonátu. Výtěžek byl 60 %, t.t. 149 až 151 °C (rekrytalována z methanolu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 3,00 až 3,20 (4H, m), 3,31 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,67 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 5,45 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,86 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 8,1$ Hz). Pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}$ vypočteno: 79,17 % C, 5,62 % H, 7,10 % N, nalezeno: 79,21 % C, 5,82 % H, 7,18 % N.

Referenční příklad 20

Hydrochlorid (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu

Hastelloyův autokláv (200 ml) se naplní (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)ethylaminem (1,00 g, 5,00 mmol), $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(R)\text{-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ (21,0 mg) a methanolem (10 ml) v atmosféře dusíku. Do nádoby se zavádí vodík až do tlaku 10 MPa. Směs se míchá 20 hodin při 50 °C. Tlak v reakčním systému se upraví na tlak místnosti. Stanoví se stupeň konverze a optická čistota produktu, (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)-ethylaminu, vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií. Konverze byla 100 % a optická čistota byla 88,8 % e.e.

Ke zbytku (1,02 g), který se získá zahuštěním za sníženého tlaku, se přidá toluen (10 ml). Směs se ochladí na ledové lázni. Za míchání se k ní přidá 2% kyselina chlorovodíková (10 ml). Reakční směs se míchá 30 minut, potom se za sníženého tlaku zahustí. Získá se zbytek (1,21 g), který se rozpustí v methanolu (5 ml). K tomuto roztoku se přidá aceton (10 ml). Směs se ochladí na 0 °C. Zfiltrováním se izoluje titulní sloučenina (0,64 g). Filtrát se pak zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát (0,34 g) se rekrytaluje ze směsi methanolu (1,5 ml) a acetonu (3,0 ml). Získá se tak titulní sloučenina (0,17 g, celkový výtěžek 0,81 g, výtěžek 68 %). Tento hydrochlorid se zpracuje s 5% vodným roztokem hydroxidu sodného. Získá se (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu. Optická čistota produktu, podle stanovení vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií, byla 100 % e.e.

Referenční příklad 21

(S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylamin

Hastelloyův autokláv (200 ml) se naplní (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)ethylaminem (0,20 g, 1,00 mmol), $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(R)\text{-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ (0,42 mg), methanolem (20 ml) a methylenchloridem (5 ml) v atmosféře dusíku. Směs se zahřeje na 50 °C. Do nádoby se pak zavádí vodík až do tlaku 5 MPa. Reakční směs se míchá 15 minut při 50 °C, potom se ochladí na teplotu místnosti. Tlak v reakčním systému se upraví na tlak místnosti. Do reakční směsi se přidá (E)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylamin (20,0 g, 99,4 mmol) v methanolu (30 ml). Do reakční nádoby se opět zavádí plynný vodík až na tlak 10 MPa. Reakční směs se míchá 20 hodin při 55 °C. Tlak v nádobě se vrátí na normální tlak. Stanoví se konverze a optická čistota produktu, ((S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]-

furan-8-yl)ethylaminu), vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií. Konverze byla 100 % a optická čistota byla 90,3 % e.e.

5 Referenční příklad 22

(S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylamin

- 10 Hastelloyův autokláv (100 ml) se naplní (E)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)ethylaminem (0,50 g, 2,50 mmol), $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{R})\text{-T-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ (5,0 mg) a methanolem (5,0 ml) v atmosféře dusíku. Následuje zavádění vodíku až do tlaku 10 MPa. Reakční směs se míchá 20 hodin při 50 °C. Tlak v nádobě se vrátí na normální tlak. Stanoví se stupeň konverze a optická čistota produktu, ((S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu), vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií. Konverze byla 100 % a optická čistota byla 74,0 % e.e.

Referenční příklady 23 až 25

- 20 Pouze katalyzátor v referenčním příkladu 22 se nahradí za $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(\text{R})\text{-BINAP}]$, za $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(\text{R})\text{-T-BINAP}]$ nebo za $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{R})\text{-DM-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ a hydrogenace se provede stejným způsobem jako v referenčním příkladu 22. Získají se následující výsledky:

katalyzátor	konverze	optická čistota
ref. př. 23: $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-BINAP}]$	100 %	75,4 % ee
ref. př. 24: $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(\text{R})\text{-T-BINAP}]$	100 %	74,0 % ee
ref. př. 25: $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{R})\text{-DM-BINAP}]_2\text{NEt}_3$	100 %	36,4 % ee

- 25 Pro stanovení konverze a optické čistoty vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií byly v referenčních příkladech 20 až 25 používány následující podmínky:

- 30 vysokoúčinná kapalinová chromatografie: SHIMAZU SCL-10A,
kolona: ULTRON ES-OVM (4,6 mm x 150 mm, SHINWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.),
mobilní fáze: 40Mm vodný roztok KH_2PO_4 /ethanol (90:10) (pH 7,5, NaOH),
vlnová délka: UF 280 nm a
průtok: 1,0 ml/minutu.

35 Referenční příklad 26

(E)-(6-methoxyindan-1-yliden)acetonitril

- 40 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 7 se vyrobí titulní sloučenina z diethyl-6-methoxy-1-indanonu a diethylkyanmethylfosfonátu (výtěžek 73 %), t.t. 92 až 95 °C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,97 až 3,20 (4H, m), 3,84 (3H, s), 5,61 (1H, t, $J = 2,6$ Hz), 6,95 až 7,03 (2H, m), 7,26 (1H, dd, $J = 0,7$ a 8,1 Hz). Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ vypočteno: 77,81 % C, 5,99 % H, 7,56 % N, nalezeno: 77,79 % C, 6,01 % H, 7,58 % N.

45

Referenční příklad 27

Hydrochlorid (E)-2-(6-methoxyindan-1-yliden)ethylaminu

- 5 K roztoku (E)-(6-methoxyindan-1-yliden)acetonitrilu (5,0 g, 27 mmol) v ethanolu (50 ml) se přidá nasycený ethanolový roztok amoniaku (250 ml) a Raneyův kobalt (10 g). Směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti v atmosféře vodíku (0,5 MPa). Raneyův kobalt se odfiltruje a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získá se (E)-(6-methoxyindan-1-yliden)-ethylamin. Tento olejovitý zbytek se rozpustí v ethanolu (20 ml). Roztok se ochladí na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- 10 K tomuto roztoku se přidá nasycený ethanolický roztok chlorovodíku. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje. Získá se tak titulní sloučenina (výtěžek 4,3 g, 71 %), t.t. 177 až 179 $^{\circ}\text{C}$. NMR spektrum (d_6 -DMSO, D_2O , δ): 2,76 až 3,00 (4H, m), 3,40 až 3,65 (2H, m), 3,77 (3H, s), 5,98 (1H, t, $J = 7,5\text{ Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J = 2,2\text{ až }8,4\text{ Hz}$), 7,01 (1H, d, $J = 2,2\text{ Hz}$), 7,22 (1H, d, $J = 8,4\text{ Hz}$), 8,22 (2H, br s). Pro $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}\cdot\text{HCl}$ vypočteno: 63,85 % C, 7,14 % H, 6,21 % N, 15,71 % Cl, nalezeno: 63,53 % C, 6,85 % H, 6,16 % N, 15,40 % Cl.
- 15

Referenční příklad 28

20 (E)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yliden)ethyl]propionamid

- V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 12 se vyrobí titulní sloučenina z (E)-2-(6-methoxyindan-1-yliden)ethylaminu a propionylchloridu (výtěžek 78 %), t.t. 129 až 131 $^{\circ}\text{C}$ (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,18 (3H, t, $J = 7,5\text{ Hz}$), 2,24 (2H, q, $J = 7,5\text{ Hz}$), 2,37 až 2,86 (2H, m), 2,90 až 3,20 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,04 (2H, t, $J = 6,2\text{ Hz}$), 5,55 (1H, br s), 5,88 (1H, m), 6,79 (1H, dd, $J = 2,4\text{ a }8,1\text{ Hz}$), 6,93 (1H, d, $J = 2,4\text{ Hz}$), 7,14 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$). Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ vypočteno: 73,44 % C, 7,81 % H, 5,71 % N, nalezeno: 72,91 % C, 7,81 % H, 5,58 % N.
- 25

30

Referenční příklad 29

(S)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

- 35 (E)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yliden)ethyl]propionamid (3,5 g, 14,26 mmol) a $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\text{-(S)-BINAP}$ (120 mg, 142 μmol) se přidají k odplyněnému absolutnímu methanolu (70 ml). Roztok se míchá 3 hodiny při 70 $^{\circ}\text{C}$ v autoklávu (tlak vodíku 9 MPa). Reakční směs se analyzuje vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií na chirální koloně. Bylo zjištěno, že asymetrický výtěžek (S)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu je 95 % e.e., přičemž chemický výtěžek byl 99 %.
- 40

- Reakční směs se zahustí dosucha za sníženého tlaku. Výsledný olejovitý zbytek se vyčistí chromatografií na krátké koloně (7 g silikagelu). Rekrytalizací se směsí ethylacetát/hexan se získá titulní sloučenina (výtěžek 2,92 g, 83 %), jehož optická čistota nebyla nižší než 99 % e.e. a chemická čistota nebyla nižší než 99 %; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7,0^{\circ}$ ($c = 1,000$, ethanol), t.t. 76 až 77 $^{\circ}\text{C}$ (rekrytalována ze směsí ethylacetát/hexan). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,15 (3H, t, $J = 8\text{ Hz}$), 1,56 až 1,64 (1H, m), 1,72 (1H, qd, $J = 8\text{ a }13\text{ Hz}$), 2,04 (1H, dtd, $J = 4, 8\text{ a }13\text{ Hz}$), 2,19 (2H, q, $J = 8\text{ Hz}$), 2,32 (1H, dtd, $J = 4, 8\text{ a }13\text{ Hz}$), 2,77 (1H, td, $J = 8\text{ a }16\text{ Hz}$), 2,85 (1H, dtd, $J = 4, 8\text{ a }16\text{ Hz}$), 3,11 (1H, ddt, $J = 4, 8\text{ a }14\text{ Hz}$), 3,34 (3H, s), 3,37 až 3,41 (2H, m), 5,53 (1H, br s), 6,71 (1H, dd, $J = 2\text{ a }8\text{ Hz}$), 6,75 (1H, d, $J = 2\text{ Hz}$), 7,10 (1H, d, $J = 8\text{ Hz}$). Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ vypočteno: 72,84 % C, 8,56 % H, 5,66 % N, nalezeno: 72,59 % C, 8,50 % H, 5,84 % N.
- 50

Referenční příklad 30

(S)-N-[2-(5-brom-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

- 5 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 4 se vyrobí titulní sloučenina z (S)-N-(6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu a bromu (výtěžek 86 %), $[\alpha]_D^{20} = +5,2^\circ$ (c 1,000, ethanol), t.t. 105 až 107 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,49 až 1,81 (2H, m), 1,98 až 2,41 (2H, m), 2,21 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 2,69 až 2,98 (2H, m), 3,00 až 3,20 (1H, m), 3,39 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,88 (3H, s), 5,48 (1H, br s), 6,78 (1H, s), 7,37 (1H, s). Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$ vypočteno: 55,23 % C, 6,18 % H, 4,29 % N, nalezeno: 55,15 % C, 6,18 % H, 4,25 % N.

Referenční příklad 31

- 15 (S)-N-[2-(5-brom-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

- Roztok (S)-N-[2-(5-brom-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (56,7 g, 174 mmol) v dichlormethanu (400 ml) se ochladí na -30 °C. K tomuto roztoku se přidá pomalu po kapkách bromid boritý (95,8 g, 382 mmol). Reakční směs se míchá 30 minut, přičemž se teplota udržuje mezi -20 a -15 °C. Reakční směs se vlije do ledu s vodou. Potom se míchá dalších 10 minut za teploty místnosti. Organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Extrahovaný roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vodou a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát). Získá se titulní sloučenina (výtěžek 51,12 g, 94 %), $[\alpha]_D^{20} = +2,7^\circ$ (c 1,000, ethanol), t.t. 146 až 148 °C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,50 až 1,80 (2H, m), 1,90 až 2,40 (1H, m), 2,20 až 2,40 (1H, m), 2,24 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,65 až 2,95 (2H, m), 3,00 až 3,18 (1H, m), 3,38 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,82 (1H, br s), 6,86 (1H, s), 7,27 (1H, s), skryto (1H). Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ vypočteno: 53,86 % C, 5,81 % H, 4,49 % N, nalezeno: 53,85 % C, 5,78 % H, 4,52 % N.

Referenční příklad 32

- 35 (S)-N-[2-(6-allyloxy-5-bromindan-1-yl)ethyl]propionamid

- Roztok (S)-N-[2-(5-brom-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (48,8 g, 156 mmol) v N,N-dimethylformamidu (110 ml) se ochladí ledem. Postupně se k němu přidá hydrid sodný (6,35 g, 172 mmol, obsah 65 %). Směs se míchá asi 15 minut. Když přestane bublat plyný vodík, přidá se allylbromid (22,7 g, 188 mmol) a směs se míchá dalších 30 minut za chlazení ledem. Reakční směs se vlije do ledu s vodou, která se zneutralizuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Extrahovaný roztok se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vodou a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát). Získá se titulní sloučenina (výtěžek 52,79 g, 96 %), $[\alpha]_D^{20} = +3,7^\circ$ (c 1,003, ethanol), t.t. 86 až 87 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,48 až 1,80 (2H, m), 1,90 až 2,40 (2H, m), 2,20 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,70 až 2,91 (2H, m), 3,00 až 3,20 (1H, m), 3,37 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 4,59 (2H, m), 5,25 až 5,60 (3H, m), 5,97 až 6,20 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,37 (1H, s). Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$ vypočteno: 57,96 % C, 6,29 % H, 3,98 % N, nalezeno: 57,91 % C, 6,28 % H, 4,04 % N.

Referenční příklad 33

(S)-N-[2-(7-allyl-5-brom-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

- 5 Roztok (S)-N-[2-(6-allyloxy-5-bromindan-1-yl)ethyl]propionamidu (50,75 g, 144 mmol) v N,N-diethylanilinu (150 ml) se míchá 2,5 hodiny při 200 až 205 °C pod atmosférou argonu. Reakční směs se ochladí, následuje oddestilování N,N-diethylanilinu za sníženého tlaku. Zůstane olejovitý zbytek. K tomuto zbytku se přidá voda (50 ml), 2N HCl (50 ml) a ethylacetát (100 ml). Směs se dvakrát extrahuje, aby se extrahoval organický materiál. Roztok extraktu se promyje
- 10 nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vodou a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluze směsí ethylacetátu s hexanem v poměru 7:3). Získá se titulní sloučenina (výtěžek 40,6 g, 80 %), $[\alpha]_D^{20} = -51,3^\circ$ (c 1,003, ethanol), t.t. 85 až 87 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,45 až 2,13 (4H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,68 až 3,65 (7H, m), 4,93 až 5,13 (2H, m), 5,41 (1H, br s), 5,49 (1H, s), 5,89 až 6,10 (1H, m), 7,20 (1H, s). Pro $C_{17}H_{22}BrNO_2$ vypočteno: 57,96 % C, 6,29 % H, 3,98 % N, 22,68 % Br, nalezeno: 57,95 % C, 6,22 % H, 4,00 % N, 22,52 % Br.
- 15

20 Referenční příklad 34

(S)-N-[2-(5-brom-6-hydroxy-7-(2-hydroxyethyl)indan-1-yl)ethyl]propionamid

- 25 Roztok (S)-N-[2-(7-allyl-5-brom-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (588 mg, 1,67 mmol) v methanolu (30 ml) se ochladí na asi -70 °C. Do tohoto roztoku se 5 minut zavádí ozon. Po potvrzení, že výchozí materiál vymizel, se k reakční směsi přidá nadbytek práškového hydridoboritanu sodného (510 mg, 13,4 mmol) při asi -70 °C, aby se ozonid rozložil. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti, zneutralizuje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, následuje extrakce organického materiálu směsí ethylacetátu s butanolem v poměru 1:1.
- 30 Extrahovaný roztok se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se pak promyje diethyletherem. Získá se titulní sloučenina (výtěžek 0,59 g, 99 %), $[\alpha]_D^{20} = -43,7^\circ$ (c 1,002, ethanol), t.t. 85 až 87 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s methanolem). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,13 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,40 až 2,10 (4H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,62 až 3,01 (4H, m), 3,07 až 3,22 (1H, m), 3,28 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,89 (2H, br s), 5,47 (1H, t, J = 3,7 Hz), 6,31 (1H, br s), 7,20 (1H, s), 9,07 (1H, s). Pro $C_{16}H_{22}BrNO_3$ vypočteno: 53,94 % C, 6,22 % H, 3,93 % N, 22,43 % Br, nalezeno: 53,97 % C, 6,09 % H, 3,97 % N, 22,40 % Br.
- 35

40 Referenční příklad 35

(S)-N-[2-(6-hydroxy-7-(2-hydroxyethyl)indan-1-yl)ethyl]propionamid

- 45 Methanolová suspenze (S)-N-[2-(5-brom-6-hydroxy-7-(2-hydroxyethyl)indan-1-yl)ethyl]propionamidu (590 mg, 1,66 mmol), triethylaminu (184 mg, 1,82 mmol) a 5% paladia na uhlí (100 mg) se katalyticky hydrogenuje v atmosféře vodíku. V době, kdy se absorbuje vypočtené množství vodíku, se katalyzátor odfiltruje. Filtrát se slabě okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Organický materiál se extrahuje směsí ethylacetátu s butanolem v poměru 1:1. Extrahovaný roztok se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak
- 50 oddestiluje za sníženého tlaku. Promytím diethyletherem se získá titulní sloučenina (výtěžek 0,42 g, 91 %), $[\alpha]_D^{20} = -69,7^\circ$ (c 1,002, ethanol), t.t. 144 až 146 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s methanolem). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,12 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,45 až 2,10 (4H, m), 2,16 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,60 až 3,00 (4H, m), 3,10 až 3,23 (1H, m), 3,29 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,86 (2H, q, J = 5,5 Hz), 5,00 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,41 (1H, br s), 6,69 (1H, d,

$J = 7,9$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,86 (1H, s). Pro $C_{16}H_{23}NO_3$ vypočteno: 69,29 % C, 8,36 % H, 5,05 % N, nalezeno: 69,46 % C, 8,28 % H, 5,11 % N.

5 Referenční příklad 36

6,7-Dimethoxy-1-indanon

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 18 se vyrobí titulní sloučenina ze 4-brom-6,7-dimethoxy-1-indanonu (výtěžek 84 %) jako olejovitý produkt. NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 2,69 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,04 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,89 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,10 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

15 Referenční příklad 37

(E)-(6,7-dimethoxyindan-1-yliden)acetonitril

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 7 se vyrobí titulní sloučenina ze 6,7-dimethoxy-1-indanonu a diethyl-kyanmethylfosfonátu (výtěžek 81 %), t.t. 111 až 113 °C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 2,95 až 3,15 (4H, m), 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,24 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,6$ Hz). Pro $C_{13}H_{13}NO_2$ vypočteno: 72,54 % C, 6,09 % H, 6,51 % N, nalezeno: 72,38 % C, 6,11 % H, 6,53 % N.

Referenční příklad 38

Hydrochlorid 2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethylaminu

K suspenzi (E)-(6,7-dimethoxyindan-1-yliden) acetonitrilu (1,8 g, 8,36 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá Raneyův nikl (2,5 g W2) a 4M amoniak v ethanolovém roztoku (20 ml). Směs se míchá 6 hodin při 60 °C pod atmosférou vodíku (0,4 až 0,5 MPa). Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se rozpustí v ethanolu (50 ml), ke kterému se přidá 5% Pd/C (0,2 g, 50 % vody). Směs se míchá 4 hodiny za teploty místnosti pod atmosférou vodíku (normální tlak). Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí. Získá se (E)-2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethylamin. Tato sloučenina se rozpustí v ethanolu (2 ml), ke kterému se přidá nasycený ethanolický roztok chlorovodíku. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje. Získá se tak titulní sloučenina (výtěžek 1,68 g, 78 %), t.t. 141 až 143 °C (rekrytalována z ethanolu). NMR spektrum (d_6 -DMSO, δ): 1,59 až 1,83 (2H, m), 1,95 až 2,26 (2H, m), 2,60 až 2,94 (4H, m), 3,21 až 3,41 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,76 (3H, s), 6,83 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,89 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,99 (2H, br s). Pro $C_{18}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ vypočteno: 60,58 % C, 7,82 % H, 5,43 % N, 13,75 % Cl, nalezeno: 60,03 % C, 7,55 % H, 5,66 % N, 14,11 % Cl.

Referenční příklad 39

N-[2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethyl]acetamid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 12 se titulní sloučenina vyrobí z 2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethylaminu a acetylchloridu (výtěžek 83 %), t.t. 79 až 81 °C (rekrytalována z ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,70 až 1,93 (3H, m), 1,95 (3H, s), 2,15 až 2,36 (1H, m), 2,67 až 3,21 (3H, m), 3,25 až 3,53 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,90 (1H, br s), 6,75 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,1$ Hz). Pro $C_{15}H_{21}NO_3$ vypočteno: 68,42 % C, 8,94 % H, 5,32 % N, nalezeno: 68,16 % C, 7,78 % H, 5,35 % N.

Referenční příklad 40

5 N-[2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 12 se titulní sloučenina vyrobí z 2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethylaminu a propionylchloridu (výtěžek 86 %), t.t. 90 až 92 °C (rekrytalována z ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,70 až 1,94 (3H, m), 2,10 až 2,36 (1H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,65 až 3,20 (3H, m), 3,25 až 3,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,90 (1H, br s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,0 Hz). Pro C₁₆H₂₃NO₃ vypočteno: 69,29 % C, 8,36 % H, 5,05 % N, nalezeno: 69,23 % C, 8,09 % H, 5,14 % N.

15

Referenční příklad 41

N-[2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethyl]butyramid

20 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 12 se titulní sloučenina vyrobí z 2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethylaminu a butyrylchloridu (výtěžek 84 %), t.t. 66 až 68 °C (rekrytalována z ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,57 až 1,95 (5H, m), 2,10 až 2,35 (1H, m), 2,13 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,66 až 3,20 (3H, m), 3,26 až 3,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,87 (1H, br s), 6,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,1 Hz). Pro C₁₇H₂₅NO₃ vypočteno: 70,07 % C, 8,65 % H, 4,81 % N, nalezeno: 69,84 % C, 8,43 % H, 4,80 % N.

25

Referenční příklad 42

30

N-[2-(6,7-dihydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

35 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 31 se vyrobí titulní sloučenina z N-[2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (výtěžek 73 %), t.t. 98 až 101 °C (rekrytalována z ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 až 1,98 (3H, m), 2,10 až 2,30 (1H, m), 2,31 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,60 až 3,15 (3H, m), 3,22 až 3,40 (1H, m), 3,52 až 3,75 (1H, m), 5,95 (1H, s), 6,01 (1H, br s), 6,63 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,62 (1H, s). Pro C₁₄H₁₉NO₃ vypočteno: 67,45 % C, 7,68 % H, 5,62 % N, nalezeno: 67,35 % C, 7,60 % H, 5,66 % N.

40

Referenční příklad 43

N-[2-(6,7-dihydroxyindan-1-yl)ethyl]butyramid

45

45 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 31 se titulní sloučenina vyrobí z N-[2-(6,7-dimethoxyindan-1-yl)ethyl]butyramidu (výtěžek 92 %) jako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 až 2,00 (5H, m), 2,10 až 2,30 (1H, m), 2,23 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,60 až 2,78 (1H, m), 2,80 až 3,00 (1H, m), 3,03 až 3,21 (1H, m), 3,22 až 3,40 (1H, m), 3,42 až 3,61 (1H, m), 6,20 (1H, br s), 6,38 (1H, br s), 6,62 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,7 Hz), 9,13 (1H, br s).

50

Referenční příklad 44

6-Methoxy-7-nitro-1-indanon

- 5 K roztoku 6-methoxy-1-indanonu (30,0 g, 185 mmol) v koncentrované kyselině sírové (130 ml) se přidá roztok dusičnanu draselného (24,3 g, 0,24 mol) v koncentrované kyselině sírové (100 ml), přičemž se vnitřní teplota udržuje pod 0 °C. Směs se míchá 20 minut za stejné teploty, potom se vlije do směsi ledu s vodou a extrahuje se ethylacetátem. Extrahovaný roztok se promyje vodou a vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vysuší se nad bezvodým
- 10 síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se rekrystaluje se směsí ethylacetátu s hexanem. Získá se titulní sloučenina (výtěžek 21,7 g, 58 %), t.t. 158 až 158 °C. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 2,78 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,13 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,94 (3H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,4 Hz).

15

Referenční příklad 45

(E)-(6-methoxy-7-nitroindan-1-yliden)acetonitril

- 20 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 7 se vyrobí titulní sloučenina ze 6-methoxy-7-nitro-1-indanonu a kyanmethylfosfonátu (výtěžek 84 %), t.t. 138 až 141 °C (rekrytalována z ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 3,00 až 3,20 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,42 (1H, t, J = 2,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz).

25

Referenční příklad 46

(E)-(7-amino-6-methoxyindan-1-yliden)acetonitril

- 30 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 3 se vyrobí titulní sloučenina z (E)-(6-methoxy-7-nitroindan-1-yliden)acetonitrilu (výtěžek 79 %), t.t. 119 až 121 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 2,90 až 3,20 (4H, m), 3,87 (3H, s), 4,23 (2H, br s), 5,60 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

35

Referenční příklad 47

N-[2-(7-amino-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]acetamid

40

- V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 38 se vyrobí 2-(7-amino-6-methoxyindan-1-yl)ethylamin z (E)-(7-amino-6-methoxyindan-1-yliden)acetonitrilu. Takto získaný surový produkt se použije bez dalšího čištění pro dále popsanou reakci. Hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (3,3 g, 17,2 mmol) a monohydrát 1-hydroxybenzotriazolu (2,2 g, 14,4 mmol) se suspendují v N,N-dimethylformamidu (30 ml). K suspenzi se přidá za chlazení ledem kyselina octová (0,65 ml). Tato reakční směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti, potom se opět ochladí ledem. K této směsi se přidá roztok shora uvedeného surového
- 45 2-(7-amino-6-methoxyindan-1-yl)ethylaminu v N,N-dimethylformamidu (10 ml). Směs se míchá 30 minut, potom se vlije do vody a extrahuje se ethylacetátem. Z organické vrstvy se extrahuje hydrochlorid 2N kyselinou chlorovodíkovou. Potom se upraví pH takto získané vodné vrstvy 4N vodným roztokem hydroxidu draselného na hodnotu 10. Z vodné vrstvy se ethylacetátem extrahuje organický materiál. Ethylacetátová vrstva se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (ethylacetát/ethanol v poměru 10:1). Získá se titulní sloučenina (výtěžek 1,6 g,
- 50 66 %), t.t. 94 až 97 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu a izopropyletherem). NMR

55

spektrum (CDCl_3 , δ): 1,60 až 2,10 (6H, m), 2,20 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,32 (2H, q, $J = 5,0$ Hz), 3,78 (2H, br s), 3,83 (3H, s), 5,70 (1H, br s), 6,59 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

5

Referenční příklad 48

N-[2-(7-amino-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

- 10 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 47 se titulní sloučenina vyrobí z (E)-(7-amino-6-methoxyindan-1-yliden)acetonitrilu a kyseliny propionové (výtěžek 40 %), t.t. 71 až 73 °C (rekrytalována z ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,09 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,6 až 2,0 (3H, m), 2,12 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,25 (1H, m), 2,7 až 3,2 (3H, m), 3,34 (2H, q, $J = 5,0$ Hz), 3,80 (2H, br s), 3,83 (3H, s), 5,67 (1H, br s), 6,59 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).
- 15

Referenční příklad 49

- 20 N-[2-(7-amino-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]butyramid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 47 se titulní sloučenina vyrobí z (E)-(7-amino-6-methoxyindan-1-yliden)acetonitrilu a kyseliny máselné (výtěžek 71 %), t.t. 65 až 68 °C (rekrytalována z ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,91 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,50 až 2,40 (8H, m), 2,60 až 3,20 (3H, m), 3,34 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 3,80 (2H, br s), 3,83 (3H, s), 5,67 (1H, br s), 6,59 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

25

- 30 Referenční příklad 50

Hydrochlorid N-[2-(7-amino-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]acetamidu

- K roztoku N-[2-(7-amino-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]acetamidu (1,1 g, 4,4 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se přikape postupně bromid boritý (2,1 ml, 22,1 mmol). Tato směs se míchá 30 minut za stejné teploty. Reakční směs se vlije do ledu s vodou a extrahuje se 10 % methanolu v chloroformu. Extrahovaný roztok se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (chloroform s methanolem v poměru 10:1). Získá se N-[2-(7-amino-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]acetamid (výtěžek 630 mg, 61 %). Část tohoto produktu se rozpustí v ethanolu, ke kterému se přidá nasycený roztok chlorovodíku v ethanolu. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Výsledná krystalická sraženina se překrystaluje z ethanolu. Získá se tak titulní sloučenina, t.t. 225 až 228 °C (rekrytalována z ethanolu). NMR spektrum (d_6 -DMSO δ): 1,30 až 1,80 (2H, m), 1,83 (3H, m), 1,90 až 2,20 (2H, m), 2,60 až 3,50 (5H, m), 6,79 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,96 (1H, br s), 10,32 (1H, br s), skryto (2H).
- 35
- 40
- 45

Referenční příklad 51

- 50 N-[2-(7-amino-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 50 se titulní sloučenina vyrobí z N-[2-(7-amino-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (výtěžek 88 %) jako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,11 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,60 až 2,00 (3H, m), 2,14 (2H, q,

$J = 7,5$ Hz), 2,23 (1H, m), 2,70 až 2,90 (2H, m), 3,19 (1H, m), 3,34 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 4,10 (2H, br s), 5,69 (1H, br s), 6,52 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), skryto (1H).

5 Referenční příklad 52

N-[2-(7-amino-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]butyramid

10 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 50 se titulní sloučenina vyrobí z N-[2-(7-amino-6-methoxyindan-1-yl)ethyl]butyramidu (výtěžek 89 %) jako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,90 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,50 až 1,90 (6H, m), 2,04 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,23 (1H, m), 2,60 až 2,90 (2H, m), 3,10 až 3,40 (3H, m), 4,40 (2H, br s), 5,86 (1H, br s), 6,50 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,62 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

15

Referenční příklad 53

N-[2-(5-brom-6-(2-propinyl)oxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

20 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 32 se vyrobí titulní sloučenina z N-[2-(5-brom-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu a propargylbromidu (výtěžek 99 %), t.t. 104 až 107 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,50 až 2,40 (6H, m), 2,55 (2H, t, $J = 2,3$ Hz), 2,7 až 3,2 (3H, m), 3,38 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,76 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 5,48 (1H, br s), 6,93 (1H, s), 7,38 (1H, s).

25

Referenční příklad 54

30 N-[2-(6-allyloxy-5-bromindan-1-yl)ethyl]propionamid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 32 se vyrobí titulní sloučeniny z N-[2-(5-brom-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu a allylbromidu (výtěžek 93 %). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,60 až 2,20 (4H, m), 2,32 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 1,60 až 2,20 (4H, m), 2,32 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,6 až 3,2 (3H, m), 3,32 (2H, q, $J = 5,3$ Hz), 4,60 (2H, d, $J = 4,6$ Hz), 5,28 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 5,43 (1H, s), 5,52 (1H, br s), 6,05 (1H, m), 6,78 (1H, s), 7,35 (1H, s).

35

40 Referenční příklad 55

N-[2-(5-brom-6-(2-methyl-2-propenyl)oxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

45 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 32 se vyrobí titulní sloučenina z N-[2-(5-brom-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu a methallylchloridu (výtěžek 84 %), t.t. 105 až 108 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,86 (3H, s), 1,9 až 2,4 (6H, m), 2,80 (2H, m), 3,08 (1H, m), 3,38 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 4,47 (2H, s), 5,00 (1H, s), 5,17 (1H, s), 5,40 (1H, br s), 6,76 (1H, s), 7,37 (1H, s).

50

Referenční příklad 56

N-[2-(7-allyl-5-brom-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

55

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 33 se vyrobí titulní sloučenina z N-[2-(5-brom-6-allyloxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (výtěžek 87 %) jako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,50 až 2,10 (4H, m), 2,18 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,70 až 3,70 (7H, m), 4,90 až 5,20 (2H, m), 5,41 (1H, br s), 5,49 (1H, s), 5,90 až 6,20 (1H, m), 7,20 (1H, s).

Referenční příklad 57

10 N-[2-(5-brom-6-hydroxy-7-(2-methyl-2-propenyl)indan-1-yl)ethyl]propionamid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 33 se vyrobí titulní sloučenina z N-[2-(5-brom-6-(2-methyl-2-propenyl)oxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (výtěžek 91 %), t.t. 89 až 91 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,40 až 1,80 (2H, m), 1,80 (3H, s), 1,90 až 2,10 (2H, m), 2,17 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 2,60 až 3,50 (7H, m), 4,49 (1H, s), 4,79 (1H, s), 5,32 (1H, br s), 5,47 (1H, s), 7,21 (1H, s).

20 Referenční příklad 58

(R)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yl)ethyl]acetamid

25 Roztok, který se připraví přidáním odplyněného absolutního methanolu (70 ml) k (E)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yliden)ethyl]acetamidu (119,0 mg, 0,515 mmol) a $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(\text{R})\text{-BINAP}]$ (40 mg, 50 μmol), se přenese do autoklávu, který se míchá 6 hodin při 50 °C v atmosféře vodíku při tlaku 10 MPa. Reakční směs se podrobí vysokoúčinné kapalinové chromatografii na chirální koloně, aby se zjistilo, že asymetrický výtěžek (R)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yl)ethyl]-acetamidu byl 81 % e.e. a chemický výtěžek byl 82 %.

Referenční příklad 59

35 (S)-N-[2-(6-ethoxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

Roztok, který se připraví přidáním odplyněného absolutního methanolu (70 ml) k (E)-N-[2-(6-ethoxyindan-1-yliden)ethyl]propionamidu (239,5 mg, 0,924 mmol) a $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(\text{S})\text{-BINAP}]$ (78 mg, 93 μmol), se přenese do autoklávu, který se míchá 6 hodin při 50 °C pod tlakem par 10 MPa. Reakční směs se analyzuje vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií na chirální kloně, aby se zjistilo, že asymetrický výtěžek (S)-N-[2-(6-ethoxyindan-1-yl)ethyl]-propionamidu byl 95 % e.e. a chemický výtěžek byl 88 %.

Referenční příklad 60

45 (R)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

50 Roztok, který se připraví přidáním odplyněného absolutního methanolu (70 ml) k (Z)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yliden)ethyl]propionamidu (258,5 mg, 1,05 mmol) a $\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2[(\text{S})\text{-BINAP}]$ (84 mg, 100 μmol), se přenese do autoklávu, který se míchá 3 hodiny při 70 °C pod tlakem vodíku 10 MPa. Reakční směs se analyzuje vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií na chirální koloně, aby se zjistilo, že asymetrický výtěžek (R)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu byl 80 % e.e. a chemický výtěžek byl 95 %.

Referenční příklad 61

(R)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yl)ethyl]propionamid

- 5 Roztok, který se připraví přidáním odplyněného absolutního methanolu (70 ml) k (Z)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yliden)ethyl]propionamidu (245,5 mg, 1,0 mmol) a $\text{Ru}_2\text{Cl}_4[(\text{S})\text{-BINAP}]_2\text{NEt}_3$ (169 mg, 100 μmol), se přenese do autoklávu, který se míchá 6 hodin při 70 °C pod tlakem vodíku 10 MPa. Reakční směs se analyzuje vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií na chirální koloně, aby se zjistilo, že asymetrický výtěžek (R)-N-[2-(6-methoxyindan-1-yl)-
- 10 ethyl]propionamidu byl 86 % e.e. a chemický výtěžek byl 82 %.

Referenční příklad 62

- 15 6-Hydroxy-7-nitro-indanon

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 45 se titulní sloučenina vyrobí ze 6-hydroxy-1-indanonu (výtěžek 61 %), t.t. 218 až 220 °C (rekrytalována ze směsi ethanolu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,37 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,74 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,95

20 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Referenční příklad 63

- 25 Ethylester [(4-nitro-3-oxoindan-5-yl)oxy]octové kyseliny

K roztoku 6-hydroxy-7-nitro-indanonu (8,0 g, 41 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se přidá uhličitan draselný (11,7 g, 82 mmol). Tato směs se míchá za chlazení ledem. Ke směsi se přikape ethylester kyseliny bromoctové (5,5 ml, 50 mmol). Reakční směs se pak míchá jednu

30 hodinu za teploty místnosti, potom se vlije do vody s ledem, následuje extrakce organického materiálu ethylacetátem. Roztok extraktu se promyje nasyceným vodným solným roztokem a vodou a potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Výsledná krystalická sraženina se odfiltruje a promyje se hexanem. Získá se tak titulní sloučenina (výtěžek 10,8 g, 94 %), t.t. 137 až 139 °C (rekrytalována ze směsi ethyl-

35 acetát/hexan). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,14 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,74 (2H, s), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz).

- 40 Referenční příklad 64

Ethylester [(4-amino-3-oxoindan-5-yl)oxy]octové kyseliny

- 45 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 35 se vyrobí titulní sloučenina z ethylesteru [(4-nitro-3-oxoindan-5-yl)oxy]octové kyseliny (výtěžek 98 %). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,3 až 3,0 (4H, m), 4,28 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,61 (2H, s), 5,89 (2H, br s), 6,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz).

- 50 Referenční příklad 65

7,8-Dihydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2,9(1H,3H)-dion

- 55 K roztoku ethylesteru [(4-amino-3-oxoindan-5-yl)oxy]octové kyseliny (8,7 g, 34,9 mmol) v toluenu (200 ml) se přidá terc.butoxid draselný (400 mg, 3,6 mmol). Tato směs se míchá

12 hodin v atmosféře argonu. Reakční směs se ochladí, pak se vlije do vody a následuje neutralizace zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Organický materiál se extrahuje ethylacetátem, promyje se nasyceným vodným solným roztokem a vodou a potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze hexanem s ethylacetátem v poměru 1:1). Získá se tak tituliní sloučenina (výtěžek 4,8 g, 66 %), t.t. 136 až 139 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetát/hexan v poměru 1:1). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 2,74 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,10 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,68 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,52 (1H, br s).

Referenční příklad 66

(E)-(1,2,3,6,7,8-hexahydro-2-oxoindano[5,4-b][1,4]oxazin-9-yliden)acetonitril

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 7 se vyrobí tituliní sloučenina ze 7,8-dihydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2,9(1H,3H)-dionu a diethyl-kyanmethylofosfonátu (výtěžek 86 %), t.t. 158 až 161 °C (rekrytalována z chloroformu). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 3,0 až 3,20 (4H, m), 4,62 (2H, s), 5,62 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,07 (1H, br s).

Referenční příklad 67

N-[2-(5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]propionamid

K roztoku hydrochloridu serotoninu (10 g, 47,5 mmol) ve vodě (50 ml) se přidá v atmosféře argonu tetrahydrofuran (20 ml) a roztok uhlíčitanu sodného (5,3 g) ve vodě (20 ml). Tato směs se ochladí na 0 °C. Přidá se k ní anhydrid kyseliny propionové (6,2 g, 49,9 mmol). Směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se extrahuje ethylacetátem, promyje se 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou a potom se vysuší a zahustí. Získá se tak tituliní sloučenina (výtěžek 10,0 g, 98,0 %) jako olejovitý produkt. Tato sloučenina se použije bez dalšího přečištění v následující reakci. NMR spektrum (d₆-DMSO δ): 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,09 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,72 (1H, br s), 6,61 (1H, dd, J = 8,8 a 2,2 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,04 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, t, J = 7,2 Hz), 10,45 (1H, s).

Referenční příklad 68

N-[2-(5-allyloxyindol-3-yl)ethyl]propionamid

Pod atmosférou argonu se allylbromid (11 g, 90,8 mmol) přidá ke směsi N-[2-(5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]propionamidu (20,0 g, 92,5 mmol), uhlíčitanu cesného (31,6 g, 97 mmol) a N,N-dimethylformamidu (150 ml) při 0 °C. Reakční směs se míchá jednu hodinu při 50 °C. K této směsi se přidá voda. Produkt se extrahuje ethylacetátem. Roztok extraktu se promyje vodou a vysuší se. Rozpouštědlo se pak oddestiluje za sníženého tlaku. Získá se tituliní sloučenina (výtěžek 20,0 g, 79,4 %) jako olejovitý produkt. Tento produkt se použije bez dalšího čištění v následující reakci. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,1 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,14 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,58 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,57 (2H, dt, J = 5,6 a 1,6 Hz), 5,28 (1H, dq, J = 10,6 a 1,4 Hz), 5,35 (1H, dq, J = 17,2 a 1,4 Hz), 5,61 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,10 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,8 a 2,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, br s).

Referenční příklad 69

N-[2-(4-allyl-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]propionamid

- 5 V N,N-diethylanilinu (100 ml) se rozpustí N-[2-(5-allyloxyindol-3-yl)ethyl]propionamid (20,0 g, 73,4 mmol). Tento roztok se zahřívá šest hodin při 200 °C pod atmosférou argonu. Reakční směs se ochladí. Rozpouštědlo se pak oddělí a odstraní. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu. Tento roztok se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Potom se vysuší a zahustí. Koncentrát se vyčistí chromatografií na
- 10 koloně silikagelu (eluze směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 8:2). Získá se tak 14,1 g (výtěžek 71%) titulní sloučeniny. NMR spektrum (d_6 -DMSO, δ): 1,03 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,11 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,31 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,67 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,86 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,00 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,35 (1H, s), 10,49 (1H, s), skryto (1H).

15

Referenční příklad 70

N-[2-(4-allyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]propionamid

20

- K roztoku N-[2-(4-allyl-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]propionamidu (3,73 g, 14,3 mmol) v kyselině octové (20 ml) se po částech přidává kyanhydridoboritan sodný (2,7 g, 43,0 mmol) tak, aby se reakční teplota udržovala kolem 15 °C. Tato směs se míchá jednu hodinu za udržování reakční teploty na 15 až 20 °C. Potom se vlije do vody. Produkt se extrahuje ethylacetátem.
- 25 Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solným roztokem a vodou a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří. Získá se tak titulní sloučenina. Tato sloučenina se použije pro následující reakci bez dalšího čištění.

30 Referenční příklad 71

N-[2-(4-allyl-1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]propionamid

- Kyselina mravenčí (3,3 g, 71,7 mmol) a anhydrid kyseliny octové (7,32 g, 71,7 mmol) se
- 35 smíchají za chlazení ledem. Tato směs se míchá deset minut. Ke směsi se přidá roztok N-[2-(4-allyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]propionamidu v kyselině mravenčí (10 ml). Směs se míchá 1 hodinu za chlazení ledem. Potom se vlije do vody. Produkt se extrahuje směsí 10 % methanolu v ethylacetátu. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, solným roztokem a vodou a vysuší se nad bezvodým síranem
- 40 hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 9:1). Získá se tak titulní sloučenina (výtěžek 2,0 g, 46 % z N-[2-(4-allyl-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]propionamidu), t.t. 173 až 175 °C (rekrytalována ze směsi methanolu s ethylacetátem). NMR spektrum (d_6 -DMSO, δ): 1,01 (3H, dt, J = 1,6 a 7,6 Hz), 1,30 až 1,50 (1H, m), 1,60 až 1,87 (1H, m), 2,08 (2H, dq, J = 1,6 Hz a 7,6 Hz), 3,00 až 3,50 (5H, m), 3,60 až 4,10 (2H, m), 4,90 až 5,10 (2H, m), 5,80 až 6,04 (1H, m),
- 45 6,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 a 7,59 (1H, d x 2, J = 8,4 Hz), 7,86 1H, br s), 8,36 a 8,85 (1H, s x 2), 9,17 a 9,23 (1H, s x 2). Pro $C_{17}H_{22}N_2O_3$ vypočteno: 67,53 % C, 7,33 % H, 9,26 % N, nalezeno: 67,25 % C, 7,26 % H, 9,25 % N.

50

Referenční příklad 72

N-[2-[1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)indol-3-yl)ethyl]propionamid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 34 se vyrobí titulní sloučenina z N-[2-(4-allyl-1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]propionamidu jako olejovitý produkt (výtěžek 66 %). NMR spektrum (d_6 -DMSO, δ): 1,00 (3H, dt, $J = 2,2$ a $7,4$ Hz), 1,30 až 1,55 (1H, m), 1,58 až 2,02 (1H, m), 2,06 (2H, dq, $J = 2,2$ a $7,4$ Hz), 2,50 až 2,80 (2H, m), 2,95 až 3,20 (2H, m), 3,22 až 4,00 (5H, m), 4,70 až 4,80 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,05 a 7,57 (1H, d x 2, $J = 8,4$ Hz), 7,81 (1H, br s), 8,36 a 8,84 (1H, s x 2), 9,16 a 9,21 (1H, s x 2).

Referenční příklad 73

N-[2-[5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]butyramid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 67 se z hydrochloridu serotoninu a butyrylchloridu vyrobí titulní sloučenina jako olejovitý produkt (výtěžek 39 %). NMR spektrum (d_6 -DMSO, δ): 0,86 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,49 (2H, sextet, $J = 7,4$ Hz), 2,05 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 2,72 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,29 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J = 8,4$ a $1,8$ Hz), 6,83 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,03 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,87 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 8,59 (1H, s), 10,47 (1H, s).

Referenční příklad 74

N-[2-[5-allyloxyindol-3-yl)ethyl]butyramid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 68 se z N-[2-(5-hydroxyindol-3-yl)-ethyl]butyramidu a allylbromidu vyrobí titulní sloučenina jako olejovitý produkt (výtěžek 91 %). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 0,90 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,62 (2H, sextet, $J = 7,4$ Hz), 2,09 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,92 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,61 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 4,57 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,27 (1H, dq, $J = 10,2$ a $1,4$ Hz), 5,43 (1H, dq, $J = 17,2$ a $1,4$ Hz), 5,63 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 5,80 až 6,20 (1H, m), 6,89 (1H, dd, $J = 8,8$ a $2,2$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,37 (1H, br s).

Referenční příklad 75

N-[2-(4-allyl-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]butyramid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 69 se z N-[2-(5-allyloxyindol-3-yl)-ethyl]butyramidu vyrobí titulní sloučenina jako olejovitý produkt (výtěžek 90 %). NMR spektrum (d_6 -DMSO, δ): 0,88 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,54 (2H, sextet, $J = 7,4$ Hz), 2,07 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,31 (2H, q, $J = 7,4$ Hz), 3,67 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,86 (1H, dd, $J = 9,2$ a $1,8$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 5,80 až 6,20 (1H, m), 6,68 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,99 (1H, s), 7,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,90 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 8,36 (1H, s), 10,49 (1H, s).

Referenční příklad 76

N-[2-(4-allyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]butyramid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 70 se z N-[2-(4-allyl-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]butyramidu vyrobí titulní sloučenina jako olejovitý produkt (výtěžek 84 %). NMR spektrum (d_6 -DMSO, δ): 0,86 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,40 až 1,80 (4H, m), 2,06 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,00 až 3,70 (8H, m), 4,91 až 5,07 (2H, m), 5,80 až 6,01 (1H, m), 6,63 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,88 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 9,13 (1H, s).

Referenční příklad 77

5 N-[2-(4-allyl-1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]butyramid

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 71 se z N-[2-(4-allyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]butyramidu vyrobí titulní sloučenina jako olejovitý produkt (výtěžek 75 %). NMR spektrum (d_6 -DMSO, δ): 0,86 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,25 až 1,83 (4H, m),
 10 2,04 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,00 až 3,40 (5H, m), 3,60 až 4,03 (2H, m), 4,90 až 5,10 (2H, m), 5,80 až 6,01 (1H, m), 6,64 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,08 a 7,59 (1H, d x 2, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (1H, br s), 8,36 a 8,85 (1H, s x 2), 9,17 a 9,22 (1H, s x 2). Pro $C_{18}H_{24}N_2O_3$ vypočteno: 68,33 % C, 7,65 % H, 8,85 % N, nalezeno: 68,17 % C, 7,65 % H, 8,99 % N.

15

Referenční příklad 78

N-[2-[1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)indol-3-yl]ethyl]butyramid

20 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu a 34 se z N-[2-(4-allyl-1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)ethyl]butyramidu vyrobí titulní sloučenina jako olejovitý produkt (výtěžek 69 %). NMR spektrum (d_6 -DMSO, δ): 0,85 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,38 až 1,81 (4H, m), 2,03 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,50 až 2,82 (2H, m), 2,98 až 4,00 (7H, m), 4,74 až 4,83 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,06 a 7,57 (1H, d x 2, $J = 8,1$ Hz), 7,83 (1H, br s), 8,35 a 8,83
 25 (1H, s x 2), 9,17 a 9,22 (1H, s x 2).

Referenční příklad 79

30 (2,3-Dihydrobenzofuran-5-yl)methanol

K roztoku 2,3-dihydrobenzofuran-5-karbaldehydu (30,0 g, 0,202 mol) v methanolu (150 ml) se za chlazení ledem přidá hydridoboritan sodný (3,83 g, 0,101 mol). Směs se míchá 15 minut za teploty místnosti. Pak se zředí vodou. Produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje
 35 solným roztokem, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1:1). Získá se titulní sloučenina (výtěžek 27,6 g, 91 %) jako olejovitý produkt. NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,67 (1H, s), 3,20 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 4,57 (2H, t, $J = 8,6$ Hz), 4,58 (2H, s), 6,76 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,22 (1H, s).
 40

Referenční příklad 80

5-Brommethyl-2,3-dihydrobenzofuran

45

K roztoku (2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)methanolu (29,0 g, 0,193 mol) v tetrahydrofuranu (150 ml) se přidá bromid fosforitý (34,8 g, 0,129 mol) za chlazení ledem se solí. Směs se míchá 20 minut. Potom se vlije do vody. Směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje solným roztokem, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Získá se titulní sloučenina
 50 (výtěžek 27,6 g, 91 %), t.t. 57 až 60 °C. NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 3,20 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 4,51 (2H, s), 4,59 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,24 (1H, s).

Referenční příklad 81

Ethylester 3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-fenylpropionová kyseliny

- 5 K roztoku lithiumhexamethyldisilazidu připraveného z 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu (37,4 g, 0,232 mmol), butyllithia (127 ml, 1,6M hexanový roztok) a tetrahydrofuran (150 ml), se přidá roztok ethylesteru fenyloctové kyseliny (33,3 g, 0,203 mol) v tetrahydrofuranu (20 ml) při -78 °C. Směs se míchá 15 minut a potom se přidá roztok 5-brommethyl-2,3-dihydrobenzofuranu (41,0 g, 0,193 mol) v tetrahydrofuranu (50 ml). Směs se míchá dalších 20 minut, zředí se vodou a zahřeje se na teplotu místnosti. Produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje solným roztokem, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu (hexan s ethylacetátem v poměru 9:1). Získá se tituló-
 10 sloučenina jako olejovitý produkt (výtěžek 54,5 g, 95 %). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,13 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 6,2 a 13,8 Hz), 3,14 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,32 (1H, dd, J = 9,0 a 13,8 Hz), 3,78 (1H, d, J = 6,2 a 9,0 Hz), 4,00 až 4,15 (2H, m), 4,52 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, s), 7,21 až 7,38 (5H, m).

Referenční příklad 82

Ethylester 3-(7-brom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-fenylpropionové kyseliny

- V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 4 se vyrobí tituló-
 25 sloučenina ze 3-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-fenylpropionové kyseliny jako olejovitý produkt (výtěžek 97 %). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 6,2 a 13,8 Hz), 3,23 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 8,8 Hz a 13,8 Hz), 3,75 (1H, dd, J = 6,2 a 8,8 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,62 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,87 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,30 až 7,32 (5H, m).

30 Referenční příklad 83

Ethylester 3-(6,7-dibrom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-fenylpropionové kyseliny

- V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 15 se vyrobí tituló-
 35 sloučenina z ethylesteru 3-(7-brom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-fenylpropionové kyseliny jako olejovitý produkt (výtěžek 35 %). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 5,4 a 14,0 Hz), 3,19 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 9,4 a 14,0 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 5,4 a 9,4 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,64 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,92 (1H, s), 7,28 až 7,32 (5H, m).

40

Referenční příklad 84

3-(6,7-Dibrom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-fenylpropionová kyselina

- 45 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 5 se vyrobí tituló-
 sloučenina z ethylesteru 3-(6,7-dibrom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-fenylpropionové kyseliny (výtěžek 56 %), t.t. 188 až 189 °C (ethylacetát/hexan). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 3,06 až 3,21 (3H, m), 3,50 (1H, dd, J = 8,8 a 14,0 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,8 a 8,8 Hz), 4,63 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, s), 7,32 (5H, s), skryto (1H).

50

Referenční příklad 85

4,5-Dibrom-1,2,6,7-tetrahydro-7-fenyl-8H-indeno[5,4-b]furan-8-on

55

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 6 se vyrobí titulní sloučenina ze 3-(6,7-dibrom-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-fenylpropionové kyseliny (výtěžek 81 %), t.t. 208 až 211 °C. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 3,19 (1H, dd, J = 3,9 a 17,7 Hz), 3,55 (2H, t, J = 9,0 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 8,3 a 17,7 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 3,9 a 8,3 Hz), 4,81 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,15 až 7,45 (5H, m).

Referenční příklad 86

1,2,6,7-Tetrahydro-7-fenyl-8H-indeno[5,4-b]furan-8-on

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 18 se vyrobí titulní sloučenina ze 4,5-dibrom-1,2,6,7-tetrahydro-7-fenyl-8H-indeno[5,4-b]furan-8-onu (výtěžek 70 %), t.t. 108 až 110 °C. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 3,12 (1H, dd, J = 4,0 a 16,8 Hz), 3,38 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 8,1 a 16,8 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 4,0 a 8,1 Hz), 4,57 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,07 až 7,29 (6H, m).

Referenční příklad 87

(E)-(1,6,7,8-tetrahydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)acetonitril a (1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)acetonitril

Do vroucího roztoku 1,2,6,7-tetrahydro-7-fenyl-8H-indeno[5,4-b]furan-8-onu (4,4 g, 17,6 mmol) v tetrahydrofuranu (100 ml) se přidá roztok fosfonát-ylidu, který se připraví z diethyl-kyanmethylfosfonátu (3,27 g, 18,5 mmol), hydridu sodného (60% olejová disperze, 0,73 g, 18,5 mmol) a tetrahydrofuranu (80 ml). Tato směs se vaří 1,5 hodiny pod zpětným chladičem. K tomuto roztoku se dále přidá stejné množství roztoku fosfonát-ylidu. Směs se vaří pod zpětným chladičem dalších 30 minut, ochladí se a potom se vlije do vody. Produkt se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou, vysuší a odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (hexan/ethylacetát v poměru 9:1). Krystalizací ze směsi ethylacetátu s diizopropyletherem se získá A) (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)acetonitril a B) (1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)acetonitrilu (A:B = 1:2) (výtěžek 0,85 g, 18 %), t.t. 123 až 126 °C. NMR spektrum (CDCl₃, δ): A) 3,03 (1H, dd, J = 17,2 a 1,8 Hz), 3,32 (2H, dt, J = 11,4 a 2,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 17,2 a 8,4 Hz), 4,48 (1H, dt, J = 8,4 a 1,8 Hz), 4,68 (2H, t, J = 11,4 Hz), 5,53 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 až 7,60 (6H, m); B) 3,61 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,68 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,68 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 až 7,60 (6H, m).

Příklad 1

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]acetamid

Vodný 1N roztok hydroxidu sodného (1,5 ml) a anhydridu kyseliny octové (0,050 ml, 0,528 mmol) se přidá k tetrahydrofuranovému roztoku hydrobromidu 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu (0,10 g, 0,352 mmol). Směs se míchá 30 minut za teploty místnosti. K reakční směsi se přidá voda a reakční směs se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným solným roztokem, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se zahustí. Zbytek se překrystaluje ze směsi izopropyletheru s hexanem. Získá se cílová sloučenina (0,057 g, výtěžek: 66 %), t.t. 78 až 79 °C. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,53 až 2,12 (3H, m), 1,96 (3H, s), 2,20 až 2,38 (1H, m), 2,70 až 2,96 (2H, m), 3,02 až 3,40 (5H, m), 4,45 až 4,68 (2H, m), 5,46 (1H, br s), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz). Pro C₁₅H₁₉NO₂ vypočteno: 73,44 % C, 7,81 % H, 5,71 % N, nalezeno: 73,55 % C, 7,90 % H, 5,60 % N.

Příklad 2

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

5

Stejným způsobem jako v příkladu 1 se z hydrobromidu 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu a propionylchloridu vyrobí cílová sloučenina. Výtěžek byl 78 %, t.t. 102 až 104 °C (rekrytalována ze směsi izopropyletheru s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,55 až 2,38 (4H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,69 až 2,99 (2H, m), 3,02 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,63 (2H, m), 5,61 (1H, br s), 6,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz). Pro C₁₆H₂₁NO₂ vypočteno: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nalezeno: 74,20 % C, 8,37 % H, 5,25 % N.

10

15 Příklad 3

N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]acetamid

Stejným způsobem jako v příkladu 1 se z 2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethylaminu a anhydridu kyseliny octové vyrobí cílová sloučenina. Výtěžek byl 54 %, t.t. 185 až 186 °C (rekrytalována ze směsi izopropyletheru s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,96 (3H, s), 2,03 až 2,15 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,56 (2H, q, J = 6,4 Hz), 4,18 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,60 (1H, br s), 6,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, br s). Pro C₁₅H₁₈N₂O₂ vypočteno: 69,74 % C, 7,02 % H, 10,84 % N, nalezeno: 69,69 % C, 7,09 % H, 10,79 % N.

25

Příklad 4

30 N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]propionamid

Stejným způsobem jako v příkladu 1 se z 2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethylaminu a propionylchloridu vyrobí cílová sloučenina. Výtěžek byl 67 %, t.t. 147 až 148 °C (rekrytalována ze směsi methanolu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,02 až 2,16 (2H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,19 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,57 (2H, q, J = 6,2 Hz), 4,18 (2H, t, J = 5,0 Hz), 5,60 (1H, br s), 6,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,11 (1H, br s). Pro C₁₆H₂₀N₂O₂ vypočteno: 70,56 % C, 7,40 % H, 10,29 % N, nalezeno: 70,69 % C, 7,54 % H, 10,27 % N.

35

40

Příklad 5

N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]butyramid

45 Stejným způsobem jako v příkladu 1 se z 2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethylaminu a butyrylchloridu vyrobí cílová sloučenina. Výtěžek byl 62 %, t.t. 154 až 155 °C (rekrytalována ze směsi methanolu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57 až 1,73 (2H, m), 2,06 až 2,16 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,19 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,52 až 3,63 (2H, m), 4,18 (2H, t, J = 5,2 Hz), 5,58 (1H, br s), 6,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (1H, br s). Pro C₁₇H₂₂N₂O₂ vypočteno: 71,30 % C, 7,74 % H, 9,78 % N, nalezeno: 71,45 % C, 7,86 % H, 9,78 % N.

50

Příklad 6

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]acetamid

- 5 Oxid platičitý (45 mg) a kyselina chlorovodíková (2 ml) se přidají k ethanolickému (40 ml) roztoku N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]acetamidu (0,90 g, 3,48 mmol). Směs se míchá v atmosféře vodíku (0,4 až 0,5 MPa) 6 hodin při 50 °C. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se zneutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom se nasýtí solí a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se
10 promyje nasyceným solným roztokem, potom se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se zahustí. Zbytek se rekrystaluje ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem. Získá se 0,53 g (výtěžek 59 %) cílové sloučeniny, t.t. 137 až 138 °C. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,78 až 2,05 (4H, m), 1,90 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,96 až 3,14 (1H, m), 3,31 až 3,50 (3H, m), 3,65 (2H, t, J = 9,4 Hz), 3,98 až 4,10 (1H, m), 4,15 až 4,26 (1H, m), 6,13 (1H, br s), 6,49
15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), skryto (1H). Pro C₁₅H₂₀N₂O₂ vypočteno: 69,20 % C, 7,74 % H, 10,76 % N, nalezeno: 69,65 % C, 7,74 % H, 10,61 % N.

Příklad 7

20

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]propionamid

- Stejným způsobem jako v příkladu 6 se z N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)-ethyl]propionamidu získá cílová sloučenina. Výtěžek byl 42 %, t.t. 106 až 107 °C (rekrystalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,11 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,76 až 2,08 (4H, m), 2,13 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,68 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,99 až 3,16 (1H, m), 3,31 až 3,51 (3H, m), 3,65 (2H, t, J = 9,4 Hz), 3,98 až 4,10 (1H, m), 4,15 až 4,24 (1H, m), 6,10 (1H, br s), 6,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,4 Hz), skryto (1H). Pro C₁₆H₂₂N₂O₂ vypočteno: 70,04 % C, 8,08 % H, 10,21 % N, nalezeno: 70,18 % C, 8,34 % H, 10,13 % N.

30

Příklad 8

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)ethyl]butyramid

35

- Stejným způsobem jako v příkladu 6 se z N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)-ethyl]butyramidu získá cílová sloučenina. Výtěžek byl 55 %, t.t. 91 až 93 °C (rekrystalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,53 až 1,71 (2H, m), 1,76 až 1,88 (2H, m), 1,91 až 2,10 (2H, m), 2,05 (2H, q, J = 8,2 Hz), 2,68 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,99 až 3,16 (1H, m), 3,30 až 3,50 (3H, m), 3,64 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,98 až 4,09 (1H, m), 4,15 až 4,23 (1H, m), 6,11 (1H, br s), 6,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,4 Hz), skryto (1H). Pro C₁₇H₂₄N₂O₂ vypočteno: 70,80 % C, 8,39 % H, 9,71 % N, nalezeno: 70,55 % C, 8,45 % H, 9,68 % N.

45

Příklad 9

N-[2-(5-fluor-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamid

50

- Brombenzenový (15 ml) roztok N-[2-(5-fluor-6-(2-propionyloxy)indan-1-yl)-ethyl]propionamidu (0,55 g, 1,90 mmol) se míchá při 250 °C v zatavené zkumavce 8 hodin. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se pak odstraní destilací za sníženého tlaku. Výsledný zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (ethylacetát). Získá se tak 0,27 g (výtěžek 49 %) cílové sloučeniny, t.t. 108 až 110 °C (rekrystalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,50 až 1,81 (2H, m), 1,89 až 2,30 (2H, m), 2,18 (2H, q,

55

$J = 7,5 \text{ Hz}$), 2,55 až 3,00 (2H, m), 3,16 až 3,40 (3H, m), 4,66 až 4,92 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 5,88 (1H, dt, $J = 9,9 \text{ Hz}$, 3,7 Hz), 6,43 až 6,53 (1H, m), 6,80 (1H, d, $J = 10,6 \text{ Hz}$).

5 Příklad 10

N-[2-(5-fluor-1,2,3,7,8,9-hexahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamid

10 Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 3 se z N-[2-(5-fluor-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamidu získá cílová sloučenina. Výtěžek by 80 %, t.t. 106 až 108 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 1,47 až 1,84 (2H, m), 1,84 až 2,27 (4H, m), 2,17 (2H, q, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 2,60 až 3,01 (4H, m), 3,05 až 3,20 (1H, m), 3,21 až 3,41 (2H, m), 4,05 až 4,20 (1H, m), 4,27 až 4,39 (1H, m), 5,40 (1H, br s), 6,77 (1H, d, $J = 10,6 \text{ Hz}$).

15

Příklad 11

(S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

20

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid se opticky rozštěpí vysokoúčinnou chromatografií na koloně [přístroj: LC Module 1 (Nippon Millipore Ltd.), kolona: Ceramospher RU-1 (10 mm (vnitřní průměr) x 250 mm, Shiseido), mobilní fáze: methanol, průtok: 4,4 ml/minutu, teplota kolony: 50 °C, koncentrace vzorku: 17 % (hmotn. k obj. 25 dílům), injektované množství: 8,5 mg). Získá se tak cílová sloučenina, $[\alpha]_D^{20} = -57,8^\circ$ (c 1,004, chloroform), t.t. 113 až 115 °C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 1,52 až 2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 2,69 až 3,00 (2H, m), 3,01 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 6,62 (1H, d, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 6,95 (1H, d, $J = 7,7 \text{ Hz}$). Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ vypočteno: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nalezeno: 73,86 % C, 30 7,97 % H, 5,47 % N.

Příklad 12

35 (R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid se opticky rozštěpí vysokoúčinnou chromatografií na koloně stejným způsobem jako v příkladu 11. Získá se tak cílová sloučenina, $[\alpha]_D^{20} = +57,8^\circ$ (c 1,005, chloroform), t.t. 113 až 115 °C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 1,52 až 2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 2,69 až 3,00 (2H, m), 3,01 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 6,62 (1H, d, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 6,95 (1H, d, $J = 7,7 \text{ Hz}$). Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ vypočteno: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nalezeno: 73,97 % C, 7,97 % H, 5,47 % N.

45

Příklad 13

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid

50 Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 1 se z hydrochloridu 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu a butyrylchloridu získá cílová sloučenina. Výtěžek byl 67 %, t.t. 55 až 57 °C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,94 (3H, t, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 1,51 až 1,90 (4H, m), 1,92 až 2,08 (1H, m), 2,12 (2H, t, $J = 7,3 \text{ Hz}$), 2,17 až 2,38 (1H, m), 2,68 až 2,98 (2H, m), 3,00 až 3,40 (5H, m), 4,41 až 4,68 (2H, m), 5,43 (1H, br s), 6,62

(1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz). Pro $C_{17}H_{23}NO_2$ vypočteno: 74,69 % C, 8,48 % H, 5,12 % N, nalezeno: 74,59 % C, 8,33 % H, 5,36 % N.

5 Příklad 14

N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]acetamid

10 Acetylchlorid (0,24 g, 3,03 mmol) se pomalu přikape k ledem ochlazenému roztoku hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu (0,6 g, 2,52 mmol) a triethylaminu (0,64 g, 6,31 mmol) v N,N-dimethylformamidu (60 ml). Po míchání přes noc za teploty místnosti se reakční směs zahustí a vlije se do vody. Organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vodou, potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se rozpouštědlo oddestiluje.

15 Získaný zbytek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí ethylacetátu s methanolem v poměru 98:2) a dále se rekrystaluje z ethylacetátu. Získá se 425 mg (výtěžek 70 %) cílové sloučeniny, t.t. 153 až 155 °C (rekrystalována z ethylacetátu). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,98 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,31 (2H, br s), 3,43 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,57 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,62 (1H, br s), 6,30 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz). Pro $C_{15}H_{17}NO_2$ vypočteno: 74,05 % C, 7,04 % H, 5,76 % N,

20 nalezeno: 73,98 % C, 7,06 % H, 5,92 % N.

25 Příklad 15

N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 14 se z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu a propionylchloridu získá cílová sloučenina. Výtěžek byl

30 90 %, t.t. 131 až 133 °C (rekrystalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,15 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,20 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,80 (2H, m), 3,31 (2H, br s), 3,44 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,58 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,60 (1H, br s), 6,29 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz). Pro $C_{16}H_{19}NO_2$ vypočteno: 74,68 % C, 7,44 % H, 5,44 % N, nalezeno: 74,59 % C, 7,34 % H, 5,71 % N.

35

Příklad 16

N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid

40

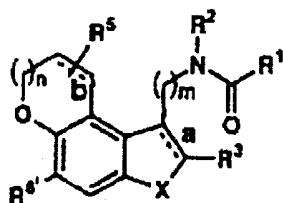
Stejným způsobem jako v referenčním příkladu 14 se z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu a butyrylchloridu získá cílová sloučenina. Výtěžek byl 95 %, t.t. 131 až 133 °C (rekrystalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,58 až 1,76 (2H, m), 2,14 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,80 (2H, m),

45 3,31 (2H, br s), 3,44 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,58 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,60 (1H, br s), 6,29 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz). Pro $C_{17}H_{21}NO_2$ vypočteno: 75,25 % C, 7,80 % H, 5,16 % N, nalezeno: 75,25 % C, 7,73 % H, 5,23 % N.

Chemické struktury sloučenin získaných v příkladech 1 až 16 jsou uvedeny níže v tabulce 1.

50

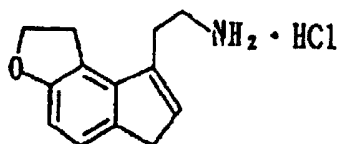
Tabulka 1



př. č.	R ¹	R ²	R ³	R ⁵	R ⁶	X	m	n	a -----	b -----	optická rotace
1	Me	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	
2	Et	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	
3	Me	H	H	H	H	NH	2	1	=	-	
4	Et	H	H	H	H	NH	2	1	=	-	
5	Pr	H	H	H	H	NH	2	1	=	-	
6	Me	H	H	H	H	NH	2	1	-	-	
7	Et	H	H	H	H	NH	2	1	-	-	
8	Pr	H	H	H	H	NH	2	1	-	-	
9	Et	H	H	H	F	CH ₂	2	1	-	=	
10	Et	H	H	H	F	CH ₂	2	1	-	-	
11	Et	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	-
12	Et	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	+
13	Pr	H	H	H	H	CH ₂	2	0	-	-	
14	Me	H	H	H	H	CH ₂	2	0	=	-	
15	Et	H	H	H	H	CH ₂	2	0	=	-	
16	Pr	H	H	H	H	CH ₂	2	0	=	-	

Příklad 17

- 5 Hydrochlorid 2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu

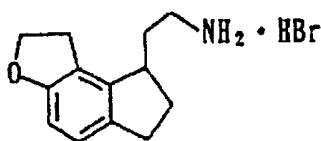


Nasycený roztok amoniaku v ethanolu (150 ml) a Raneyův kobalt (8,4 g) se přidají k ethanolicnému (150 ml) roztoku (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)acetonitrilu (2,6 g, 13,2 mmol). Reakční směs se míchá za teploty místnosti v atmosféře vodíku (0,5 MPa)

3 hodiny. Raneyův kobalt se odfiltruje a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Získá se tak 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)ethylamin. K tomuto zbytku se přidá nasycený ethanolický roztok chlorovodíku (100 ml) a směs se 1 hodinu zahřívá pod zpětným chladičem. Reakční roztok se zahustí a získaný zbytek se rekrystaluje z ethanolu. Získá se 2,75 g (výtěžek: 88 %) cílové sloučeniny, t.t. 243 až 245 °C (rekrytalována z ethanolu). NMR spektrum (d_6 -DMSO, D_2O , δ): 2,90 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,13 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,28 (2H, m), 3,40 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 4,56 (2H, t, $J = 8,7$ Hz), 6,41 (1H, s), 6,62 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 7,9$ Hz). Pro $C_{13}H_{15}NO \cdot HCl$ vypočteno: 65,68 % C, 6,78 % H, 5,89 % N, 14,91 % Cl, nalezeno: 65,81 % C, 6,83 % H, 5,90 % N, 14,89 % Cl.

Příklad 18

Hydrobromid 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu



Raneyův nikl (0,4 g, W2) a 4M roztok amoniaku v ethanolu (10 ml) se přidají k ethanolické (30 ml) suspenzi (E)-(4-brom-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)acetonitrilu (0,44 g, 1,59 mmol). Reakční směs se míchá 5 hodin za teploty místnosti v atmosféře vodíku (při 0,4 až 0,5 MPa). Reakční směs se zfiltruje a filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Zbytek se rozpustí v ethanolu (50 ml), přidá se 5% paladium na uhlí (1 g, obsahující 50 % vody) a směs se míchá 4 hodiny v atmosféře vodíku za teploty místnosti (při tlaku místnosti). Reakční směs se zfiltruje a filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Získá se tak 0,42 g (výtěžek: 93 %) cílové sloučeniny. Tato sloučenina byla amorfní. NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,58 až 1,83 (2H, m), 1,97 až 2,36 (2H, m), 2,70 až 2,96 (6H, m), 3,03 až 3,36 (3H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 6,61 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,2$ Hz).

Příklad 19

(S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

Propionylchlorid (2,57 g, 27,8 mmol) se postupně přikape za chlazení ledem k roztoku hydrochloridu (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu (5,55 g, 23,1 mmol) a triethylaminu (4,7 g, 46,3 mmol) v N,N-dimethylformamidu (100 ml). Směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti, potom se vlije do vody a organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Extrahovaný roztok se promyje nasyceným vodným solným roztokem a vodou a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluce směsí ethylacetát/methanol v poměru 98:2). Získá se titulní sloučenina (výtěžek 5,25 g, 88%), t.t. 113 až 115 °C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,52 až 2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 2,69 až 3,00 (2H, m), 3,01 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 6,62 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 7,7$ Hz). Pro $C_{16}H_{21}NO_2$ vypočteno: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nalezeno: 73,83 % C, 8,12 % H, 5,23 % N.

Příklad 20

(S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

K roztoku (S)-N-[2-(6-hydroxy-7-(2-hydroxyethyl)indan-1-yl)ethyl]propionamidu (5 g, 18 mmol) v pyridinu (14,6 ml) se za udržování teploty na asi -10°C chlazením ledem přikape methansulfonylchlorid (1,4 ml, 18 mmol). Reakční směs se míchá 25 minut za teploty v rozmezí od -10 do -5°C . K reakční směsi se přikape další methansulfonylchlorid (0,7 ml, 9 mmol). Směs se míchá dalších 25 minut za teploty v rozmezí od -10 do -5°C . K reakční směsi se postupně přidá ethylacetát (10 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Směs se ohřeje na teplotu místnosti a míchá se 30 minut. Organický materiál se extrahuje ethylacetátem, promyje se 2N kyselinou chlorovodíkovou a vodou a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (20 ml). K roztoku se přidá triethylamin (4,6 g, 45,1 mmol) a směs se zahřívá 40 minut pod zpětným chladičem. K reakční směsi se přidá 2N kyselina chlorovodíková a vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Roztok extraktu se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze ethylacetátem). Získá se tak 4,04 g (výtěžek 86 %) titulní sloučeniny, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -57,8^{\circ}$ (c 1,004, chloroform), t.t. 113 až 115°C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,52 až 2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 2,69 až 3,00 (2H, m), 3,01 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 5,40 (2H, br s), 6,62 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 7,7$ Hz). Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ vypočteno: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nalezeno: 73,86 % C, 7,97 % H, 5,47 % N.

Příklad 21

N-[2-(7,8-dihydro-6H-indeno[5,4-d]-1,3-dioxol-8-yl)ethyl]propionamid

Hexamethylfosforamid (5 ml) se ochladí ledem a postupně se k němu přidá hydrid sodný (0,28 g, 7,5 mmol; obsah 65 %). K této směsi se přikape roztok N-[2-(6,7-dihydroxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (0,85 g, 3,41 mmol) v hexamethylfosforamidu (5 ml) během 6 minut za teploty místnosti. V době, kdy se zastaví bublání plynného vodíku, se k reakční směsi přikape diiodmethan (1,1 g, 4,1 mmol). Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se vlije do vody, která se zneutralizuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou a organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Extrahovaný roztok se promyje nasyceným vodným solným roztokem a vodou. Potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se rozpouštědlo oddestiluje. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze ethylacetátem). Získá se 280 mg (výtěžek 31 %) titulní sloučeniny, t.t. 102 až 104°C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,16 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,70 až 1,89 (2H, m), 1,90 až 2,10 (1H, m), 2,15 až 2,40 (1H, m), 2,20 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 2,68 až 3,00 (2H, m), 3,13 až 3,36 (2H, m), 3,40 až 3,59 (1H, m), 3,68 (1H, br s), 5,92 (2H, dd, $J = 1,5$ a 9,9 Hz), 6,67 (2H, s). Pro $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ vypočteno: 68,94 % C, 7,33 % H, 5,36 % N, nalezeno: 68,89 % C, 7,28 % H, 5,42 % N.

Příklad 22

N-[2-(7,8-dihydro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxol-8-yl)ethyl]butyramid

Roztok N-[2-(6,7-dihydroxyindan-1-yl)ethyl]butyramidu (1,13 g, 4,29 mmol), dibrommethanu (2,98 g, 17,2 mmol), uhličitanu draselného (1,78 g, 12,9 mmol) a oxidu měďnatého (34 mg, 0,43 mmol) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) se míchá 3 hodiny při 110°C . Reakční směs se ochladí, vlije se do vody a následuje zneutralizování zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Roztok extraktu se promyje nasyceným vodným solným roztokem a vodou, potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se oddestiluje rozpouštědlo. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze

ethylacetátem). Získá se 785 mg (výtěžek 67 %) titulní sloučeniny, t.t. 71 až 73 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,57 až 2,40 (6H, m), 2,15 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,67 až 3,00 (2H, m), 3,15 až 3,34 (2H, m), 3,39 až 3,58 (1H, m), 5,67 (1H, s), 5,91 (2H, dd, $J = 1,5$ a 9,5 Hz), 6,67 (2H, s). Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ vypočteno: 69,79 % C, 7,69 % H, 5,09 % N, nalezeno: 69,75 % C, 7,40 % H, 5,28 % N.

Příklad 23

10

$\text{N}-[2-(2,3,8,9\text{-tetrahydro-7H-indeno}[4,5\text{-b}]-1,4\text{-dioxyn-9-yl)ethyl}]propionamid$

V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 22 se z $\text{N}-[2-(6,7\text{-dihydroxyindan-1-yl)ethyl}]-propionamidu$ a 1,2-dibromethanu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 80 %), t.t. 120 až 122 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,15 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,60 až 2,00 (3H, m), 2,10 až 2,32 (1H, m), 2,19 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 2,61 až 3,01 (2H, m), 3,08 až 3,53 (3H, m), 4,25 (4H, br s), 5,67 (1H, br s), 6,69 (2H, s). Pro $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ vypočteno: 69,79 % C, 7,69 % H, 5,09 % N, nalezeno: 69,90 % C, 7,61 % H, 5,20 % N.

20

Příklad 24

$\text{N}-[2-(2,3,8,9\text{-tetrahydro-7H-indeno}[4,5\text{-b}]-1,4\text{-dioxyn-9-yl)ethyl}]butyramid$

V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 22 se z $\text{N}-[2-(6,7\text{-dihydroxyindan-1-yl)ethyl}]-butyramidu$ a 1,2-dibromethanu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 90 %), t.t. 84 až 87 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s diethyletherem a petroletherem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,95 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,57 až 2,00 (5H, m), 2,14 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 2,18 až 2,34 (1H, m), 2,61 až 3,01 (2H, m), 3,10 až 3,55 (3H, m), 4,25 (4H, s), 5,65 (1H, br s), 6,60 (2H, s). Pro $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ vypočteno: 70,56 % C, 8,01 % H, 4,84 % N, nalezeno: 70,45 % C, 7,85 % H, 4,98 % N.

35

Příklad 25

$\text{N}-[2-(7,8\text{-dihydro-6H-indeno}[4,5\text{-d}]\text{oxazol-8-yl)ethyl}]acetamid$

K roztoku $\text{N}-[2-(7\text{-amino-6-hydroxyindan-1-yl)ethyl}]acetamidu$ (630 mg, 2,7 mmol) v methanolu (5 ml) se přikape za chlazení ledem methylester kyseliny orthomravenčí (7,4 ml, 67,3 mmol) a nasycený methanolickeý roztok kyseliny chlorovodíkové (1,4 ml). Reakční směs se míchá 30 minut za teploty místnosti a potom další jednu hodinu při teplotě 60 °C. Reakční směs se ochladí, vlije se do směsi ledu s vodou a organický materiál se extrahuje chloroformem. Roztok extraktu se promyje nasyceným vodným solným roztokem a vodou, potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku se oddestiluje rozpouštědlo. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí chloroformu s methanolem v poměru 20:1). Získá se 520 mg (výtěžek 79 %) titulní sloučeniny, t.t. 89 až 92 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,88 až 2,02 (3H, M), 2,04 (3H, s), 2,34 až 2,53 (1H, m), 2,86 až 3,19 (3H, m), 3,59 až 3,72 (2H, m), 6,94 (1H, br s), 7,25 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,09 (1H, s). Pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ vypočteno: 68,83 % C, 6,60 % H, 11,47 % N, nalezeno: 68,44 % C, 6,43 % H, 11,50 % N.

Příklad 26

$\text{N}-[2-(7,8\text{-dihydro-6H-indeno}[4,5\text{-d}]\text{oxazol-8-yl)ethyl}]propionamid$

V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 25 se z N-[2-(7-amino-6-hydroxyindan-1-yl)-ethyl]propionamidu a methylesteru kyseliny orthomravenčí získá titulní sloučenina (výtěžek 79 %), t.t. 81 až 84 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,80 až 2,10 (3H, m), 2,27 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,37 až 2,53 (1H, m), 2,80 až 3,20 (3H, m), 3,55 až 3,80 (2H, m), 6,93 (1H, br s), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, s). Pro C₁₅H₁₈N₂O₂ vypočteno: 69,75 % C, 7,02 % H, 10,84 % N, nalezeno: 69,76 % C, 6,90 % H, 10,76 % N.

10

Příklad 27

N-[2-(7,8-dihydro-6H-indeno[4,5-d]oxazol-8-yl)ethyl]butyramid

V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 25 se z N-[2-(7-amino-6-hydroxyindan-1-yl)-ethyl]butyramidu a methylesteru kyseliny orthomravenčí vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 90 %), t.t. 65 až 68 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,67 až 1,80 (2H, m), 1,80 až 2,12 (3H, m), 2,22 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,33 až 2,53 (1H, m), 2,80 až 3,20 (3H, m), 3,50 až 3,73 (2H, m), 6,90 (1H, br s), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,08 (1H, s). Pro C₁₆H₂₀N₂O₂ vypočteno: 70,56 % C, 7,40 % H, 10,29 % N, nalezeno: 70,48 % C, 7,30 % H, 10,45 % N.

Příklad 28

25

N-[2-(5-brom-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamid

Roztok N-[2-(5-brom-6-(2-propinyl)oxyindan-1-yl)ethyl]propionamidu (2,9 g, 8,4 mmol) v brombenzenu (30 ml) se míchá 18 hodin v zatavené zkumavce při 200 °C. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se pak za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze ethylacetátem). Získá se 2,5 g (výtěžek 85 %) titulní sloučeniny, t.t. 110 až 111 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,50 až 2,50 (5H, m), 2,60 až 3,10 (3H, m), 3,15 až 3,25 (1H, m), 3,32 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,80 až 4,90 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 5,88 (1H, dt, J = 10,0 a 3,8 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 1,6 a 9,8 Hz), 7,18 (1H, s). Pro C₁₇H₂₀BrNO₂ vypočteno: 58,30 % C, 5,76 % H, 4,00 % N, 22,81 % Br, nalezeno: 58,17 % C, 5,54 % H, 3,98 % N, 22,65 % Br.

Příklad 29

40

N-[2-(5-brom-1,2,3,7,8,9-hexahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamid

K roztoku N-[2-(5-brom-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamidu (1,2 g, 3,4 mmol) v ethanolu (10 ml) se přidá 5% paladium na uhlí (120 mg, 50 % vody). Směs se míchá 1 hodinu pod atmosférou vodíku za teploty místnosti. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze ethylacetátem). Získá se 327 mg (výtěžek 27 %) titulní sloučeniny, t.t. 114 až 116 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,50 až 2,30 (7H, m), 2,60 až 3,20 (6H, m), 3,30 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,10 až 4,22 (1H, m), 4,30 až 4,42 (1H, m), 5,40 (1H, br s), 7,22 (1H, s). Pro C₁₇H₂₂BrNO₂ vypočteno: 57,96 % C, 6,29 % H, 3,98 % N, 22,68 % Br, nalezeno: 57,84 % C, 6,20 % H, 4,01 % N, 22,42 % Br.

Příklad 30

N-[2-(2,3,4,5,6,7-hexahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamid

- 5 K roztoku N-[2-(5-brom-2,3,4,5,6,7-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)ethyl]propionamidu (200 mg, 0,6 mmol) v ethanolu (5 ml) se přidá 5% paladium na uhlí (200 mg, 50 % vody). Směs se míchá tři hodiny za teploty místnosti pod atmosférou vodíku. Reakční směs se zfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Koncentrát se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu. Získá se 130 mg (výtěžek 85 %) titulní sloučeniny, t.t. 85 až 88 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,80 až 2,10 (6H, m), 2,15 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,60 až 3,50 (7H, m), 4,00 až 4,30 (2H, m), 5,35 (1H, br s), 6,63 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,2 Hz). Pro C₁₇H₂₃NO₂ vypočteno: 74,69 % C, 8,48 % H, 5,12 % N, nalezeno: 74,56 % C, 8,25 % H, 5,16 % N.

15

Příklad 31

N-[2-(4-brom-2,2-dimethyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

20

- Roztok N-[2-(5-brom-6-hydroxy-7-(2-methyl-2-propenyl)indan-1-yl)ethyl]propionamidu (2,4 mg, 6,5 mmol) v methylenchloridu (40 ml) se ochladí ledem. K tomuto roztoku se přikape postupně komplex fluoridu boritého s diethyletherem (4,0 ml, 32,5 mmol). Reakční směs se míchá 3 hodiny za chlazení ledem. Potom se vlije do směsi ledu s vodou a organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Roztok extraktu se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se rekrytaluje ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem. Získá se 2,1 g (výtěžek 89 %) titulní sloučeniny, t.t. 98 až 101 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,15 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,48 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,76 až 2,02 (2H, m), 2,19 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,25 až 2,38 (1H, m), 2,62 až 3,16 (6H, m), 3,32 (1H, q, J = 5,3 Hz), 5,41 (1H, br s), 7,11 (1H, s). Pro C₁₈H₂₄BrNO₂ vypočteno: 59,02 % C, 6,60 % H, 3,82 % N, 21,81 % Br, nalezeno: 58,94 % C, 6,48 % H, 3,98 % N, 21,97 % Br.

35

Příklad 32

N-[2-(2,2-dimethyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

- 40 V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 35 se z N-[2-(4-brom-2,2-dimethyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamidu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 76 %), t.t. 69 až 72 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,14 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,60 až 2,10 (2H, m), 2,13 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,24 až 2,40 (1H, m), 2,60 až 3,20 (6H, s), 3,35 (2H, q, J = 5,3 Hz), 5,39 (1H, br s), 45 6,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,6 Hz). Pro C₁₈H₂₅NO₂ vypočteno: 75,22 % C, 8,77 % H, 4,87 % N, nalezeno: 74,98 % C, 8,74 % H, 4,96 % N.

Příklad 33

50

N-[2-(4-brom-2-methyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

- V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 31 se z N-[2-(5-brom-6-hydroxy-7-allylindan-1-yl)ethyl]propionamidu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 65 %), t.t. 131 až 133 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,15

55

(3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,46 až 2,40 (9H, m), 2,60 až 3,40 (7H, m), 4,90 až 5,03 (1H, m), 5,42 (1H, br s), 7,11 (1H, s). Pro $C_{17}H_{22}BrNO_2$ vypočteno: 57,96 % C, 6,29 % H, 3,98 % N, 22,68 % Br, nalezeno: 58,08 % C, 6,28 % H, 4,07 % N, 22,80 % Br.

5

Příklad 34

N-[2-(4-brom-2-hydroxymethyl-2-methyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[4,5-b]furan-8-yl)-ethyl]propionamid

10

Roztok N-[2-(5-brom-6-hydroxy-7-(2-methyl-2-propenyl)indan-1-yl)ethyl]propionamidu (550 mg, 1,5 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se ochladí ledem. K tomuto roztoku se přidá triethylamin (0,2 ml, 1,5 mmol) a m-chlorperbenzoová kyselina (1,0 g, 4,1 mmol). Směs se míchá dvě hodiny za teploty místnosti. Reakční směs se vlije do vodného roztoku thiosíranu sodného. Organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Roztok extraktu se promyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, potom se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu. K tomuto roztoku se přidá triethylamin (1 ml) a směs se míchá 2 hodiny za teploty místnosti. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí chloroformu s methanolem v poměru 10:1). Získá se 420 mg (výťažek 73 %) titulní sloučeniny ve formě olejovitého produktu. NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,00 až 1,20 (3H, m), 1,50 až 2,40 (10H, m), 2,60 až 3,81 (9H, m), 5,50 (1H, br s), 7,11 (1H, s). Pro $C_{18}H_{24}BrNO_3 \cdot 0,5 H_2O$ vypočteno: 55,25 % C, 6,44 % H, 3,58 % N, 20,42 % Br, nalezeno: 55,58 % C, 6,48 % H, 3,58 % N, 20,28 % Br.

25

Příklad 35

N-[2-(2-methyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

30

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 35 se z N-[2-(4-brom-2-methyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamidu vyrobí titulní sloučenina (výťažek 76 %), t.t. 68 až 72 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,14 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,43 (1,2H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,50 (1,8 H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,60 až 2,40 (6H, m), 2,60 až 3,40 (7H, m), 4,80 až 5,00 (1H, m), 5,30 až 5,45 (1H, m), 6,58 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,0$ Hz). Pro $C_{17}H_{23}NO_2$ vypočteno: 74,69 % C, 8,48 % H, 5,12 % N, nalezeno: 74,62 % C, 8,55 % H, 5,24 % N.

40

Příklad 36

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-yl)ethyl]propionamid

45

Hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (372,0 mg, 1,9 mmol) a monohydrát 1-hydroxybenzotriazolu (257 mg, 1,9 mmol) se suspendují v N,N-dimethylformamidu (2,5 ml). K suspenzi se za chlazení ledem přidá kyselina propionová (0,11 ml, 1,4 mmol). Tato reakční směs se míchá jednu hodinu za teploty místnosti. Potom se opět ochladí ledem. K reakční směsi se po kapkách přidá roztok 9-(2-aminoethyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]-oxazin-2(3H)-onu (300 mg, 1,3 mmol) v N,N-dimethylformamidu (1,5 ml). Směs se míchá jednu hodinu za chlazení ledem. Reakční směs se vlije do vody a organický materiál se extrahuje ethylacetátem. Roztok extraktu se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí chloroformu s methanolem v poměru 10:1). Získá se 253,0 mg (výťažek 88 %) titulní sloučeniny, t.t. 216 až 219 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s methanolem). NMR spektrum ($CDCl_3$, δ): 1,18

(3H, d, $J = 7,5$ Hz), 1,50 až 2,00 (3H, m), 2,10 až 2,30 (3H, m), 2,70 až 3,10 (2H, m), 3,30 až 3,50 (3H, m), 4,59 (2H, s), 5,97 (1H, br s), 6,81 (2H, s), 9,77 (1H, br s).

5 Příklad 37

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-yl)ethyl]butyramid

10 V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 36 se z 9-(2-aminoethyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3H)-onu a kyseliny máselné vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 64 %), t.t. 209 až 212 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,95 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,50 až 2,00 (5H, m), 2,10 až 2,30 (3H, m), 2,70 až 3,10 (2H, m), 3,20 až 3,50 (3H, m), 4,58 (2H, s), 5,93 (1H, br s), 6,80 (2H, s), 9,72 (1H, br s).

15

Příklad 38

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-yl)ethyl]propionamid

20 Roztok 9-(2-aminoethyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3H)-onu (1,2 g, 5,3 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) se ochladí ledem. K tomuto roztoku se přidá hydridohlinitan lithný (0,8 g, 21,4 mmol). Směs se zahřívá 18 hodin pod zpětným chladičem v atmosféře argonu. Reakční směs se ochladí, přidá se k ní voda (0,8 ml), 15% vodný roztok hydroxidu sodného (0,8 ml) a voda. Směs se pak míchá 30 minut za teploty místnosti. Nerozpustné podíly se odfiltrují a filtrát se za sníženého tlaku zahustí. Potom se v podstatě stejným způsobem jako v příkladu 36 z takto získaného N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-yl)ethylaminu a kyseliny propionové vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 250 mg, 51 %), t.t. 80 až 83 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,11 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,50 až 2,30 (6H, m), 2,60 až 3,20 (3H, m), 3,32 (2H, q, $J = 6,7$ Hz), 3,43 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,85 (1H, br s), 4,20 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 5,84 (1H, br s), 6,50 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,62 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

30

Příklad 39

35

N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-yl)ethyl]butyramid

40 V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 38 se z 9-(2-aminoethyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3H)-onu a kyseliny máselné vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 61 %), t.t. 115 až 118 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 0,93 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,50 až 2,30 (8H, m), 2,60 až 3,20 (3H, m), 3,32 (2H, q, $J = 6,7$ Hz), 3,45 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 3,80 (1H, br s), 4,22 (2H, t, $J = 4,4$ Hz), 5,54 (1H, br s), 6,52 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

45

Příklad 40

N-[2-(6-formyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)ethyl]propionamid

50 K roztoku N-[2-(1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)indol-3-yl)ethyl]propionamidu (0,8 g, 2,61 mmol) v pyridinu (10 ml) se přidá methansulfonylchlorid (0,2 ml, 2,61 mmol) při teplotě kolem 10 °C. Tato směs se míchá 20 minut, přičemž se teplota udržuje mezi -10 a 5 °C. K této směsi se přidá další methansulfonylchlorid (0,1 ml, 1,3 mmol) a směs se míchá dalších 15 minut za stejné teploty. Směs se zředí ethylacetátem (10 ml). Pomalu se přidá nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a směs se míchá 30 minut za teploty

55

místnosti. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Spojená organická vrstva se promyje 2N kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí chloroformu s methanolem v poměru 9:1). Získá se 0,25 g (výtěžek 33 %) titulní sloučeniny, t.t. 139 až 141 °C (rekrytalována z ethylacetátu). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,62 až 2,11 (2H, m), 2,19 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,01 až 3,50 (5H, m), 3,70 až 3,95 (1H, m), 4,07 až 4,30 (1H, m), 4,48 až 4,71 (2H, m), 5,70 (1H, br s), 6,63 až 6,65 (1H, d x 2, J = 8,4 Hz), 6,92 a 7,87 (1H, d x 2, J = 8,4 Hz), 8,43 a 8,80 (1H, s x 2). Pro C₁₆H₂₀N₂O₃ vypočteno: 66,65 % C, 6,99 % H, 9,72 % N, nalezeno: 66,43 % C, 7,01 % H, 9,73 % N.

Příklad 41

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)ethyl]propionamid

1) K roztoku N-[2-(6-formyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)ethyl]propionamidu (0,18 g, 0,62 mmol) v ethanolu (5 ml) se přidá nasycený ethanolický roztok kyseliny chlorovodíkové (15 ml). Tato směs se míchá 1,5 hodiny při 80 °C. Potom se ochladí. Rozpouštědlo se ve vakuu odstraní. Získá se tak titulní sloučenina jako amorfni produkt. NMR spektrum (d₆-DMSO, δ): 1,01 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,54 až 1,76 (1H, m), 1,88 až 2,10 (1H, m), 2,08 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,00 až 3,95 (7H, m), 4,61 (2H, q, J = 8,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (1H, br s), 11,23 (1H, br s), skryto (1H).

2) Tento hydrochlorid se přidá k nasycenému vodnému roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná volná báze se extrahuje 10% methanolem v chloroformu. Extrakt se promyje solným roztokem a vodou, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se vyčistí chromatografií na koloně silikagelu (eluze směsí chloroformu s methanolem v poměru 9:1). Rekrytalizací se získá 97 mg (výtěžek 60 %) titulní sloučeniny, t.t. 96 až 98 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,12 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,70 až 2,06 (2H, m), 2,15 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,99 až 3,50 (6H, m), 3,68 (1H, t, J = 8,3 Hz), 4,40 až 4,63 (2H, m), 5,86 (1H, br s), 6,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,2 Hz). Pro C₁₅H₂₀N₂O₂ vypočteno: 69,20 % C, 7,74 % H, 10,76 % N, nalezeno: 68,80 % C, 7,48 % H, 10,73 % N.

Příklad 42

N-[2-(6-formyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)ethyl]butyramid

V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 40 se z N-[2-(1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)indol-3-yl)ethyl]butyramidu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 55 %) jako amorfni produkt. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30 až 1,80 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,82 až 3,60 (5H, m), 3,80 až 4,26 (2H, m), 4,40 až 4,60 (2H, m), 5,57 (1H, br s), 6,61 a 6,63 (1H, d x 2, J = 8,3 Hz), 6,92 a 7,96 (1H, d x 2, J = 8,3 Hz), 8,40 a 8,78 (1H, s x 2).

Příklad 43

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)ethyl]butyramid

V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 41 se z N-[2-(6-formyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)ethyl]butyramidu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 64 %) jako amorfni produkt. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,90 (4H, m), 2,13 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,00 až 3,50 (6H, m), 3,67 (1H, m), 4,40 až 4,60 (2H, m), 6,00 (1H, br s), 6,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), skryto (1H).

Příklad 44

- 5 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]acetamid

V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 14 se z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu a acetylchloridu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 69 %), t.t. 150 až 153 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,78 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,42 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,53 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,70 (2H, s), 4,63 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,41 (1H, br s), 6,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,26 až 7,59 (5H, m).

15 Příklad 45

- N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]propionamid

V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 1 se z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu a anhydridu kyseliny propionové vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 67 %), t.t. 166 až 168 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,02 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,01 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,44 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,54 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,70 (2H, s), 4,63 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,40 (1H, br s), 6,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 až 7,50 (5H, m).

25

Příklad 46

- N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethyl]butyramid

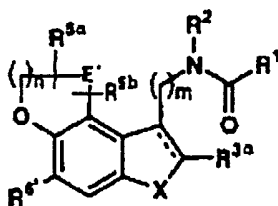
30

V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 14 se z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu a butyrylchloridu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 71 %), t.t. 172 až 175 °C (rekrytalována ze směsi ethylacetátu s hexanem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 až 1,62 (2H, m), 1,95 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,44 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,54 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,70 (2H, s), 4,63 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,41 (1H, br s), 6,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,26 až 7,50 (5H, m).

35

- 40 Chemické struktury sloučenin, které byly získány v příkladech 19 až 46 jsou uvedeny níže v tabulce 2.

Tabulka 2



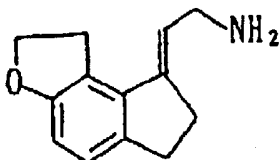
př. č.	R ¹	R ²	R ^{3a}	R ^{5a}	R ^{5b}	R ^{6'}	X	E'	m	n	optická ----- rotace
19	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-
20	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-
21	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ O	2	0	-
22	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ O	2	0	-
23	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ O	2	1	-
24	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ O	2	1	-
25	Me	H	H	H	H	H	CH ₂	CH=N	2	0	-
26	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH=N	2	0	-
27	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CH=N	2	0	-
28	Et	H	H	H	H	Br	CH ₂	CH=CH	2	1	-
29	Et	H	H	H	H	Br	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	1	-
30	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	1	-
31	Et	H	H	Me	Me	Br	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-
32	Et	H	H	Me	Me	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-
33	Et	H	H	Me	H	Br	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-
34	Et	H	H	Me	CH ₂ OH	Br	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-
35	Et	H	H	Me	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	-
36	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CONH	2	1	-
37	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CONH	2	1	-
38	Et	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ NH	2	1	-
39	Pr	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂ NH	2	1	-
40	Et	H	H	H	H	H	NCHO	CH ₂ CH ₂	2	0	-
41	Et	H	H	H	H	H	NH	CH ₂ CH ₂	2	0	-
42	Pr	H	H	H	H	H	NCHO	CH ₂ CH ₂	2	0	-
43	Pr	H	H	H	H	H	NH	CH ₂ CH ₂	2	0	-
44	Me	H	Ph	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	=
45	Et	H	Ph	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	=
46	Pr	H	Ph	H	H	H	CH ₂	CH ₂ CH ₂	2	0	=

Me: methylová skupina
 Et: ethylová skupina
 Pr: propylová skupina
 Pf: fenylová skupina

5

Příklad 47

(E)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)ethylamin



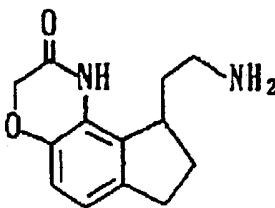
10

V podstatě stejným způsobem jako v referenčním příkladu 27 se z (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)acetonitrilu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 65 %) jako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl₃, δ): 2,61 až 2,78 (2H, m), 2,80 až 2,94 (2H, m), 3,20 až 3,38 (4H, m), 4,56 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,83 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,1 Hz), skryto (2H).

15

Příklad 48

20 9-(2-Aminoethyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3H)-on



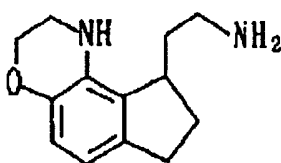
25

(E)-(1,2,3,7,8,9-hexahydro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-yliden)acetonitril (3,0 g, 13,3 mmol) a Raneyův nikl (14,0 g) se suspendují v nasyceném ethanolickém roztoku amoniaku (300 ml). Suspenze se míchá 6 hodin při 40 °C v atmosféře vodíku (0,5 MPa). Reakční směs se ochladí a Raneyův nikl se odfiltruje. Z filtrátu se za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. Zůstane olejovitý zbytek. Tento zbytek se vlije do 2N kyseliny chlorovodíkové, promyje se ethylacetátem, pH vodné vrstvy se 4N vodným roztokem hydroxidu sodného upraví na hodnotu 10 a organický materiál se z vodné vrstvy extrahuje směsí rozpouštědel chloroform/methanol (v poměru 10:1). Roztok extraktu se vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se pak oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethylacetátu s izopropyletherem). NMR spektrum (CDCl₃, δ): 1,40 až 1,90 (6H, m), 2,20 až 2,50 (2H, m), 2,70 (1H, dd, J = 8,0 a 15,4 Hz), 2,90 až 3,00 (2H, m), 3,40 (1H, q, J = 7,9 Hz), 4,44 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,58 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,0 Hz).

30

Příklad 49

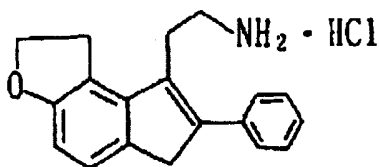
2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-yl)ethylamin



V podstatě stejným způsobem jako v příkladu 38 se z 9-(2-aminoethyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3H)-onu vyrobí titulní sloučenina (výtěžek 80 %) jako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 1,30 až 3,20 (12H, m), 3,41 (2H, m), 4,20 (2H, m), 6,49 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

Příklad 50

Hydrochlorid 2-(1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)ethylaminu



Směs (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)acetonitrilu a (1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)acetonitrilu (0,815 mg, 2,98 mmol) se hydrogenuje (0,5 MPa) na Raneyově kobaltu (2,8 g) v nasyceném ethanolickém roztoku amoniaku (250 ml) za teploty místnosti 6 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se zředí vodou a extrahuje se 10 % methanolu v chloroformu. Extrakt se promyje solným roztokem a vodou a vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v nasyceném ethanolickém roztoku chlorovodíku (20 ml) a míchá se jednu hodinu při 80 °C. Po ochlazení se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se překrystaluje z ethanolu. Získá se titulní sloučenina. Výtěžek 390 mg (42 %), t.t. 165 až 168 °C (rekrytalována z ethanolu). NMR spektrum (CDCl_3 , δ): 2,87 až 3,13 (4H, m), 3,51 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 3,72 (2H, s), 4,58 (2H, t, $J = 8,4$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,30 až 7,58 (5H, m), 8,33 (1H, br s).

Formulační příklad 1

1) sloučenina získaná v příkladu 1	10,0 g
2) laktosa	60,0 g
3) kukuřičný škrob	35,0 g
4) želatina	3,0 g
5) stearát hořečnatý	2,0 g

Směs, která sestává z 10,0 g sloučeniny získané v příkladu 1, 60,0 g laktosy a 35,0 g kukuřičného škrobu, se granulují se 30 ml vodného 10% (hmotn.) roztoku želatiny (3,0 g želatiny) prosetím sítem o velikosti ok 1 mm, potom se vysuší a opět se proseje. Výsledné granule se smíchají s 2,0 g stearátu hořečnatého a potom se z nich vyrobí tablety. Výsledné jádro tablet se potáhne cukerným potahem vodné suspenze, která obsahuje sacharosu, oxid titaničitý, talek a arabskou gumu. Takto potažené tablety se potáhnou glazurou včelího vosku. Tímto způsobem bylo získáno 1000 tablet potažených cukrem.

Formulační příklad 2

1) sloučenina získaná v příkladu 1	10,0 g
2) laktosa	70,0 g
3) kukuřičný škrob	50,0 g
4) rozpustný škrob	7,0 g
5) stearát hořečnatý	3,0 g

- 5 10,0 g sloučeniny získané v příkladu 1 a 3,0 g stearátu hořečnatého se granulují se 70 ml vodného roztoku rozpustného škrobu (7,0 g rozpustného škrobu), potom se vysuší a smíchá se se 70,0 g laktosy a 50,0 g kukuřičného škrobu. Z této směsi bylo vyrobeno 1000 tablet.

Formulační příklad 3

10

1) sloučenina získaná v příkladu 19	1,0 g
2) laktosa	60,0 g
3) kukuřičný škrob	35,0 g
4) želatina	3,0 g
5) stearát hořečnatý	2,0 g

- 15 Směs, která sestává z 1,0 g sloučeniny získané v příkladu 19, 60,0 g laktosy a 35,0 g kukuřičného škrobu, se granulují s 30 ml vodného 10% (hmotn.) roztoku želatiny (3,0 g želatiny) prosetím sítem o velikosti ok 1 mm, potom se vysuší a opět se proseje. Výsledné granule se smíchají s 2,0 g stearátu hořečnatého a potom se z nich vyrobí tablety. Výsledné jádro tablet se potáhne cukerným potahem vodné suspenze, která obsahuje sacharosu, oxid titaničitý, talek a arabskou gumu. Takto potažené tablety se potáhnou glazurou včelího vosku. Tímto způsobem bylo získáno 1000 tablet potažených cukrem.

20

Pokusný příklad 12

Inhibice navázání 2-[¹²⁵I]jodmelatoninu

- 25 Přední mozky kuřat starých 7 dnů (bílé leghornky) se homogenizují s ledem ochlazeným testovacím pufrem (50 mM Tris-HCl, pH 7,7, při 25 °C) a homogenát se odstředí 10 minut při 4 °C při 44 000 x g. Peleta se jednou promyje stejným pufrem a skladuje se při -30 °C do použití. Pro test se peleta zmrazené tkáně nechá roztát a homogenizuje se s testovacím pufrem tak, aby se připravila koncentrace proteinu 0,3 až 0,4 mg/ml. Podíl 0,4 ml tohoto homogenátu se inkubuje
- 30 s testovanou sloučeninou a 80 pM 2-[¹²⁵I]jodmelatoninu v celkovém objemu 0,5 ml 90 minut při 25 °C. Reakce se ukončí přidáním 3 ml ledem ochlazeného testovacího pufru. Bezprostředně následuje vakuová filtrace na papíru Whatman GF/B, který se dále dvakrát promyje 3 ml ledem ochlazeného testovacího pufru. Gama-počítačem se stanoví radioaktivita na filtru. Specifické navázání bylo vypočteno odečtením nespecifického navázání, které bylo stanoveno v přítomnosti
- 35 10⁻⁵ M melatoninu. Log-probit analýzou byla stanovena koncentrace 50% inhibice (IC₅₀). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

Inhibice aktivity navázání 2-[¹²⁵I]jodmelatoninu

sloučenina z příkladu č.	IC ₅₀ (nM)
1	0,28
2	0,13
3	0,46
4	0,13
5	0,082
7	0,46
8	0,22
11	0,048
13	0,12
14	0,24
15	0,1
16	0,095
melatonin	0,68

5

Z výsledků ve shora uvedené tabulce 3 je vidět, že sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu má vynikající agonistickou aktivitu na melatoninový receptor.

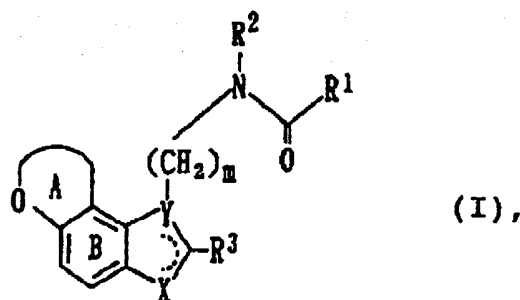
10 Průmyslová využitelnost

Jak bylo podrobně popsáno a konkrétně ukázáno, sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu nebo její sůl má vynikající vazebnou afinitu na melatoninový receptor. Předložený vynález tedy poskytuje léčiva, která jsou klinicky užitečná pro předcházení a léčení různých poruch souvisejících s melatoninovou aktivitou in vivo. Sloučenina obecného vzorce I podle předloženého vynálezu nebo její sůl má dále vynikající vlastnosti in vivo a vynikající rozpustnost ve vodě.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

25 1. Sloučenina obecného vzorce I

v němž R¹ znamená

- 30 i) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo

arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny,

ii) aminovou skupinu, která může být substituována 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku a arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku, každá z nich může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, nebo

iii) 5- až 14-člennou heterocyklickou skupinu, která vedle atomů uhlíku obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, přičemž tato skupina může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, aralkylové skupiny se 7 až 11 atomy uhlíku, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, formylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, karboxylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, aralkyloxy(se 7 až 11 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, oxoskupiny, amidinové skupiny, iminové skupiny, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminové skupiny, 3- až 6-členné cyklické aminové skupiny, alkylendioxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxylové skupiny, nitroskupiny, kyanové skupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfinové skupiny, fosfonové skupiny, sulfamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)thioskupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)thioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny a aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny,

R^2 znamená i) atom vodíku nebo ii) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové

skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomů uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karbonylaminové skupiny,

5 R^3 znamená i) atom halogenu, ii) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomů uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu,
10 nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomů uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karboxylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomů uhlíku)-karboxylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)-karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomů uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)-oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karbonylaminové skupiny, nebo iii) 5- až 14-člennou heterocyklickou skupinu, která vedle atomů uhlíku obsahuje 1 až 3 heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a atomu síry, přičemž tato skupina může
20 být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomů uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomů uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomů uhlíku, aralkylové skupiny se 7 až 11 atomů uhlíku, arylové skupiny se 6 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomů uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomů uhlíku, formylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karboxylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)karboxylové skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karboxyloxyskupiny, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)karboxyloxyskupiny, karboxylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomů uhlíku)-karboxylové skupiny, aralkyloxy(se 7 až 11 atomů uhlíku)karboxylové skupiny, karbamoylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 4 atomů uhlíku, oxoskupiny,
30 amidinové skupiny, iminové skupiny, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 4 atomů uhlíku)-aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 4 atomů uhlíku)aminové skupiny, 3- až 6-členné cyklické aminové skupiny, alkylendioxykupiny s 1 až 3 atomů uhlíku, hydroxylové skupiny, nitroskupiny, kyanové skupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfinové skupiny, fosfonové skupiny, sulfamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)sulfamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)sulfamoylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)thioskupiny, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)thioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)sulfinylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)sulfinylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)sulfonylové skupiny a aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)sulfonylové skupiny,

40 X znamená skupinu CHR^4 , NR^4 , atom kyslíku nebo atom síry, kde R^4 znamená i) atom vodíku nebo ii) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomů uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny,
45 hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomů uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karboxylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomů uhlíku)karboxylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomů uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomů uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomů uhlíku)karbonylaminové skupiny,

55 Y znamená atom uhlíku, skupinu CH nebo atom dusíku s tím, že jestliže X znamená skupinu CH_2 , Y znamená atom uhlíku nebo skupinu CH,

..... znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

kruh A znamená 5- až 7-člennou heterocyklickou skupinu, která popřípadě obsahuje, kromě
 5 atomů uhlíku a atomu kyslíku, 1 až 3 heteroatomy vybrané z atomu dusíku, atomu kyslíku a
 atomu síry, tato skupina může být substituována 1 až 4 substituenty, které jsou vybrány ze
 skupiny sestávající z i) alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6
 atomy uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy
 10 uhlíku nebo arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5
 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny,
 hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy-
 skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové
 skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6
 15 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny,
 karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6
 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny,
 arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě
 halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, ii) atomu halogenu, iii)
 20 alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, iv) aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, v) formylové
 skupiny, vi) alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, vii) aryl(se 6 až 10 atomy
 uhlíku)karbonylové skupiny, viii) formyloxyskupiny, ix) alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyl-
 oxyskupiny, x) aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, xi) karboxylové skupiny, xii)
 alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, xiii) aralkyloxy(se 7 až 11 atomy
 25 uhlíku)karbonylové skupiny, xiv) karbamoylové skupiny, xv) popřípadě halogenované alkylové
 skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, xvi) oxoskupiny, xvii) amidinové skupiny, xviii) iminové skupiny,
 xix) aminové skupiny, xx) monoalkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminové skupiny, xxi) dialkyl(s 1 až
 4 atomy uhlíku)aminové skupiny, xxii) 3- až 6-členné cyklické aminové skupiny, xxiii)
 alkylendioxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, xxiv) hydroxylové skupiny, xxv) nitroskupiny, xxvi)
 kyanové skupiny, xxvii) merkaptoskupiny, xxviii) sulfoskupiny, xxix) sulfinové skupiny, xxx)
 30 fosfonové skupiny, xxxi) sulfamoylové skupiny, xxxii) monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-
 sulfamoylové skupiny, xxxiii) dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, xxxiv)
 alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)thioskupiny, xxxv) aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)thioskupiny, xxxvi)
 alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, xxxvii) aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)sulfinylové
 skupiny, xxxviii) alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny a xxxix) aryl(se 6 až 10 atomy
 35 uhlíku)sulfonylové skupiny, a

kruh B znamená benzenový kruh, který může být substituován 1 nebo 2 substituenty, které jsou
 vybrány ze skupiny sestávající z i) atomu halogenu, ii) alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku,
 alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku,
 40 cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku nebo arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku,
 která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu
 halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové
 skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny,
 monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové
 45 skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6
 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy
 uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až
 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až
 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyl-
 50 aminové skupiny, iii) aminové skupiny, která může být substituována 1 nebo 2 substituenty, které
 jsou vybrány ze skupiny sestávající z alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny
 se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až
 6 atomy uhlíku a arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku, každá z nich může být substituována 1
 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny,
 55 kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy

uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, iv) alkanoylaminové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, v) alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny, nebo vi) alkylendioxykupiny s 1 až 3 atomy uhlíku,

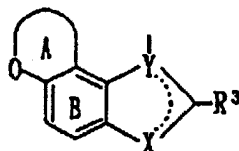
20 a

m znamená celé číslo 1 až 4

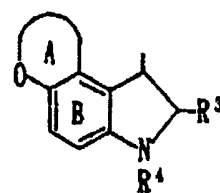
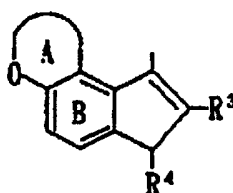
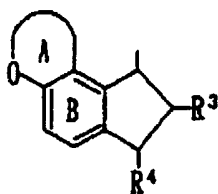
nebo její súl.

25

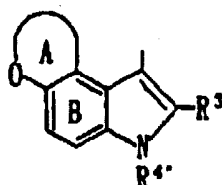
2. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž



znamená



nebo



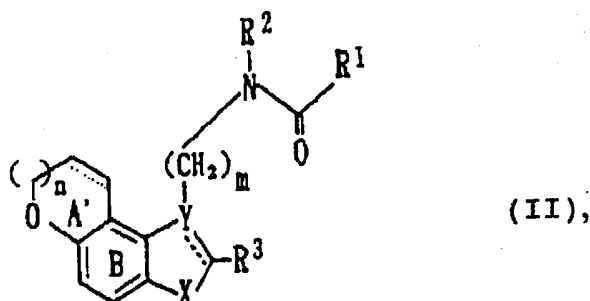
kde R⁴ znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, která může být substituována 1 nebo více substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-

karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny,

a další symboly znamenají jak shora uvedeno v nároku 1.

5

3. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce II,



v němž kruh A' je stejný jako A uvedený v nároku 1,

10 n znamená celé číslo 0 až 2,

— a . . . mají stejný nebo různý význam a každý z nich znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu

15 a ostatní symboly znamenají jak uvedeno v nároku 1.

4. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I v němž R¹ znamená

20 i) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku,

arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku,

25 monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminovou skupinu, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminovou skupinu nebo aryl(s 6 až 14 atomy uhlíku)aminovou skupinu, každá skupina může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)-oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny,

35

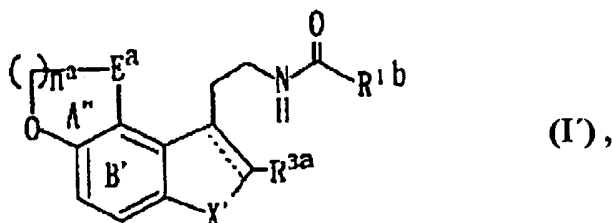
nebo

40 ii) 5- nebo 6-člennou heterocyklickou skupinu obsahující atom dusíku, přičemž tato skupina může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, alkenylové skupiny se 2 až 6 atomy uhlíku, aralkylové skupiny se 7 až 11 atomy uhlíku, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aryloxyskupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, formylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonylové

- skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbonyloxyskupiny, karboxylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, aralkyloxy(se 7 až 11 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, oxoskupiny, amidinové skupiny, iminové skupiny, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)-aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 4 atomy uhlíku)aminové skupiny, 3- až 6-členné cyklické aminové skupiny, alkylendioxyskupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxylové skupiny, nitroskupiny, kyanové skupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfinové skupiny, fosfonové skupiny, sulfamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfamoylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)thioskupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)thioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)sulfinylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny a aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)sulfonylové skupiny.
5. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^1 znamená popřípadě halogenovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku.
6. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny.
7. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^2 znamená atom vodíku.
8. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinyllovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se 6 až 14 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny.
9. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^3 znamená atom vodíku.
10. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž R^4 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituována 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny, která sestává z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminové skupiny, karboxylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny,

dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminové skupiny.

- 5 11. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž X znamená skupinu CHR^4 .
12. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž X znamená skupinu CHR^4 a znamená jednoduchou vazbu.
- 10 13. Sloučenina podle nároku 12, obecného vzorce I, v němž X znamená skupinu CH_2 .
14. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž X znamená skupinu NR^4 .
- 15 15. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž Y znamená atom uhlíku nebo skupinu CH .
16. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž Y znamená skupinu CH .
17. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž m znamená číslo 2.
- 20 18. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž kruh A znamená tetrahydrofuranový kruh.
19. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž kruh A není substituován.
- 25 20. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, v němž kruh B není substituován.
21. Sloučenina podle nároku 3, obecného vzorce I, v němž n znamená číslo 0 nebo 1.
- 30 22. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I'



v němž R^{1b} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X' znamená skupinu CH_2 , NH nebo NCHO ,

35

..... znamená jednoduchou nebo dvojnou vazbu,

R^{3a} znamená atom vodíku nebo fenylovou skupinu,

40

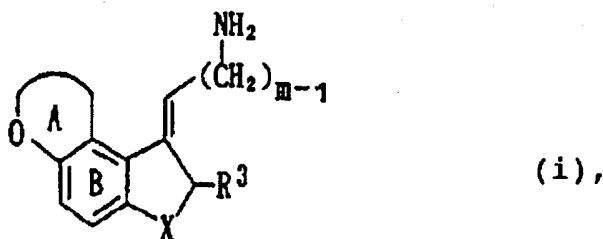
E^a znamená skupinu CH_2CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}$, CH_2O , $\text{CH}=\text{N}$, CONH nebo CH_2NH ,

n^a znamená číslo 0 nebo 1,

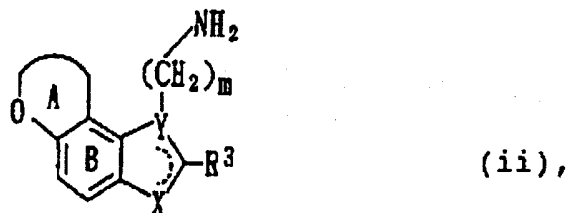
45 kruh A'' znamená 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh obsahující atom kyslíku, který může být substituován 1 nebo 2 C_{1-6} alkylovými skupinami popřípadě substituovanými hydroxylovou skupinou, a

kruh B' znamená benzenový kruh, který může být substituován atomem halogenu.

23. Sloučenina podle nároku 22, obecného vzorce I', v němž znamená jednoduchou vazbu
5 a X' znamená skupinu NH.
24. Sloučenina podle nároku 1, kterou je (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]-
furan-8-yl)ethyl]propionamid.
- 10 25. Sloučenina podle nároku 1, kterou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-
yl)ethyl]acetamid.
26. Sloučenina podle nároku 1, kterou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)-
ethyl]propionamid.
- 15 27. Sloučenina podle nároku 1, kterou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)-
ethyl]butyramid.
28. Sloučenina podle nároku 1, kterou je N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-
8-yl)ethyl]propionamid.
- 20 29. Sloučenina podle nároku 1, kterou je N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furan-
8-yl)ethyl]butyramid.
- 25 30. Způsob výroby sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce I, **v y z n a č u j í c í s e**
t í m, že reaguje sloučenina obecného vzorce i



v němž všechny symboly znamenají jak uvedeno v nároku 1, nebo obecného vzorce ii

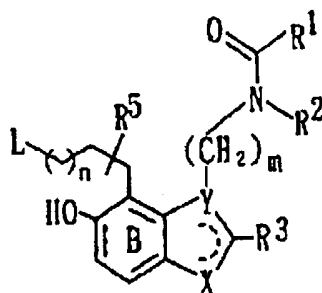


- 30 v němž všechny symboly znamenají jak uvedeno v nároku 1, nebo její sůl, se sloučeninou
obecného vzorce



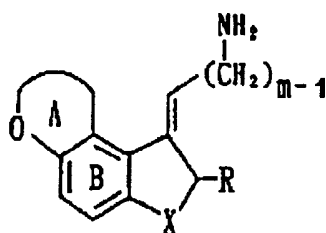
- 35 v němž R¹ znamená jak uvedeno v nároku 1, nebo její soli nebo jejím reaktivním derivátem,
a jestliže je to nutné, výsledná sloučenina se podrobí redukci a/nebo alkylationi.

31. Způsob výroby sloučeniny podle nároku 3, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



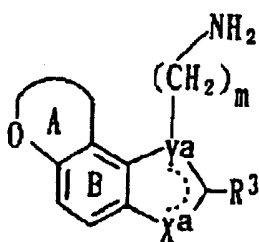
- v němž R⁵ znamená (i) atom vodíku, (ii) atom halogenu, (iii) alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituovaná 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminoskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminoskupiny, karbonylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(s 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminoskupiny, (iv) alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituovaná 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminoskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminoskupiny, karbonylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(s 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminoskupiny, (v) hydroxyskupinu, (vi) nitroskupinu, (vii) kyanoskupinu nebo (viii) aminoskupinu, která může být substituovaná 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminoskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminoskupiny, karbonylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)-karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(s 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminoskupiny,
- L znamená atom halogenu, alkylsulfonylovou skupinu, alkylsulfonyloxyskupinu nebo arylsulfonyloxyskupinu, a ostatní symboly znamenají jak uvedeno v nároku 3, nebo její sůl podrobí cyklizaci, a je-li to nutné, výsledná sloučenina se podrobí redukci.

32. Sloučenina obecného vzorce



v němž symboly znamenají jak uvedeno v nároku 1 nebo její sůl.

33. Sloučenina obecného vzorce



v němž X^a znamená skupinu CHR^{4a} , NR^{4a} , atom kyslíku nebo atom síry, kde R^{4a} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která může být substituovaná 1 až 5 substituenty vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylové skupiny, popřípadě halogenované alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy- skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminoskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)aminoskupiny, karbonylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)- karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, aryl(s 6 až 10 atomy uhlíku)karbamoylové skupiny, arylové skupiny se 6 až 10 atomy uhlíku, aryl(se 6 až 10 atomy uhlíku)oxyskupiny a popřípadě halogenované alkyl(s 1 až 6 atomy uhlíku)karbonylaminoskupiny, Y^a znamená atom uhlíku, skupinu CH nebo atom dusíku s tím, že jestliže X^a znamená skupinu NH nebo NCH_3 , Y^a znamená skupinu CH nebo atom dusíku, a další symboly znamenají jak uvedeno v nároku 1, nebo její sůl.

34. Sloučenina podle nároku 32, kterou je (E)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yliden)ethylenamin.

35. Sloučenina podle nároku 33, kterou je 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)- ethylamin.

36. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.

37. Farmaceutický prostředek podle nároku 36, vyznačující se tím, že má vazebnou afinitu pro melatoninový receptor.

38. Farmaceutický prostředek podle nároku 37, vyznačující se tím, že je regulačním činidlem srdečního rytmu.

39. Farmaceutický prostředek podle nároku 37, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je regulačním činidlem rytmu spánek-bdění.
- 5 40. Farmaceutický prostředek podle nároku 37, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je regulačním činidlem syndromu změny časového pásma.
41. Farmaceutický prostředek podle nároku 37, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že je terapeutickým činidlem pro poruchy spánku.
- 10 42. Sloučenina podle nároku 1 pro použití jako farmaceutický prostředek.
43. Použití sloučeniny podle nároku 1 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nebo předcházení onemocnění souvisejících s působením melatoninu u savců.
- 15

Konec dokumentu

20