

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **13.02.2002**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.02.2001 05.04.2001**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01200611 2001/01201264**  
(33) Země priority: **EP EP**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.12.2003**  
(Věstník č. 12/2003)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP02/01567**  
(87) PCT číslo zveřejněnf: **WO02/066484**

(21) Číslo dokumentu:

**2003 -2515**

(13) Druh dokumentu: **A3**

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

**C 07 D 498/04**

**C 07 D 261/20**

**A 61 K 31/495**

**A 61 P 25/00**

(71) Přihlašovatel:  
JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;

(72) Původce:  
Andrés-Gil José Ignacio, Madrid, ES;  
Fernández-Gadea Francisco Javier, Madrid, ES;  
Alcázar-Vaca Manuel Jesús, Madrid, ES;  
Cid-Nunez José Maria, Madrid, ES;  
Pastor-Fernandez Joaquin, Madrid, ES;  
Megens Antonius Adrianus Hendrikus Petrus, Beerse, BE;  
Heylen Godelieve Irma Christine Maria, Beerse, BE;  
Langlois Xavier Jean Michel, Beerse, BE;  
Bakker Margaretha Henrica Maria, Beerse, BE;  
Steckler Thomas Horst Wolfgang, Beerse, BE;

(74) Zástupce:  
Čermák Karel jr., JUDr. Ph.D., Národní 32, Praha 1,  
11000;

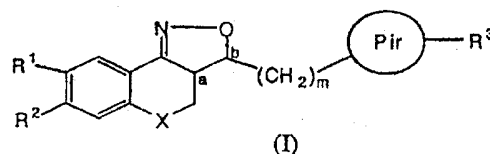
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Isoxazolinové deriváty jako anti-depresivní  
činidla**

(57) Anotace:

Řešení se týká substituovaných isoxazolinových derivátů vzorce I, kde Pir je volitelně substituovaný piperidylový nebo piperazylový radikál a R<sub>3</sub> je volitelně substituovaný aromatický homocyklický nebo heterocyklický kruhový systém obsahující částečně nebo zcela hydrogenovaný uhlovodíkový řetězec délky maximálně 6 atomů, kde tento kruhový systém je navázán na Pir radikál a může obsahovat jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny O, N a S; způsobů pro jejich přípravu, farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití v medicíně, zejména v léčbě deprese a/nebo úzkosti a poruch tělesné hmotnosti. Sloučeniny podle předkládaného řešení mají inhibiční aktivitu na zpětné vychytávání serotoninu (5-HT) v kombinaci s další antagonistickou aktivitou na α<sub>2</sub>-adrenergním receptoru, a že vykazují silnou anti-depresivní aktivitu bez toho, že by byly sedativní. Sloučeniny podle

předkládaného řešení jsou vhodné pro léčbu pacientů s úzkostnou poruchou a s poruchami příjmu potravy.



Isoxazolinové deriváty jako anti-depresivní činidla

### Oblast vynálezu

Předkládaný vynález se týká substituovaných derivátů isoxazolinu majících antidepresivní aktivitu a/nebo anxiolytickou aktivitu a/nebo aktivitu ovlivňující tělesnou hmotnost, způsobů jejich přípravy, farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití v medicíně, a jejich použití v medicíně, zejména pro léčbu depresí, úzkosti, poruch souvisejících se stresem asociovaných s depresí a/nebo úzkostí a poruch příjmu potravy, včetně anorexia nervosa a bulimia.

Předkládaný vynález se také týká nových kombinací substituovaných derivátů isoxazolinu majících antidepresivní aktivitu a/nebo anxiolytickou aktivitu a/nebo aktivitu ovlivňující tělesnou hmotnost s antidepresivou, anxiolytikou a/nebo antipsychotikou.

### Dosavadní stav techniky

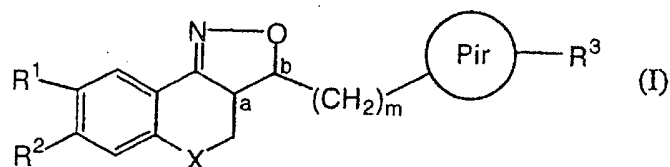
Deriváty tetrahydronaftalenu a indanu vykazující antidepresivní aktivitu jsou známé z EP-361 577 B1. Tyto sloučeniny jsou obvykle blokátory zpětného vychytávání monoaminu s další antagonistickou aktivitou na  $\alpha_2$ -adrenoceptorech a vykazují antidepresivní aktivitu bez toho, že by byly sedativní.

Problémy související se stávajícími sloučeninami spočívají v to, že tyto sloučeniny mají významné nežádoucí účinky, jako je nevolnost, excitace, zrychlený tep a snížení sexuálních funkcí. Dále mají dlouhou dobu, obvykle 3-4 týdny, do nástupu odpovědi.

Cílem předkládaného vynálezu je poskytnout nové deriváty mající antidepresivní a/nebo anxiolytickou aktivitu a/nebo aktivitu ovlivňující tělesnou hmotnost, konkrétně sloučeniny, které nemají výše uvedené nevýhody.

### Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových isoxazolinových derivátů obecného vzorce (I)



jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami nebo bazemi, jejich stereochemicky isomerických forem a N-oxidových forem, kde:

X je CH<sub>2</sub>, N-R<sup>7</sup>, S nebo O;

R<sup>7</sup> je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, fenyl, fenylalkyl, alkylkarbonyl, alkyloxykarbonyl a mono- a dialkylaminokarbonyl, kde fenylové a alkylové skupiny jsou volitelně substituované jedním nebo více halogenovými atomy;

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, kyano, halogen, OSO<sub>2</sub>H, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, fenyl, fenylalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyloxy, alkyloxyalkyloxyalkyloxy, tetrahydrofuracyloxy, alkylkarbonyloxy, alkylthio, alkyloxyalkylkarbonyloxy, pyridinylkarbonyloxy, alkylkarbonyloxyalkyloxy, alkyloxykarbonyloxy, alkenyloxy, alkenylkarbonyloxy a mono- and dialkylaminoalkyloxy, kde alkylové a arylové radikály jsou volitelně substituované jedním nebo více hydroxy

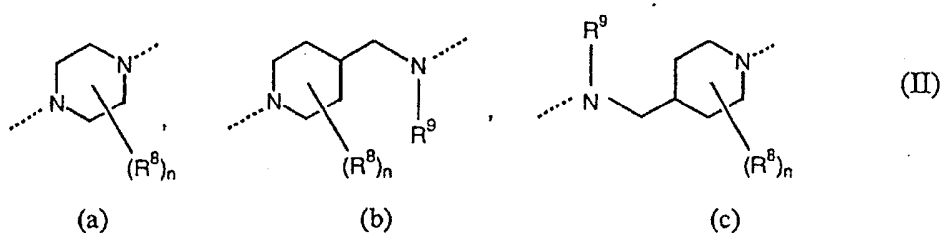
skupinami nebo halogenovými atomy nebo amino skupinami; nebo

$R^1$  a  $R^2$  mohou dohromady tvořit bivalentní radikál  $-R^1-R^2-$  vybraný ze skupiny zahrnující  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-O-CH_2-$  a  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ;

a a b jsou centra asymetrie;

$(CH_2)_m$  je přímý uhlovodíkový řetězec tvořený m atomy uhlíku, kde m je celé číslo od 1 do 4;

Pir je volitelně substituovaný radikál vzorce (IIa), (IIb) nebo (IIc)



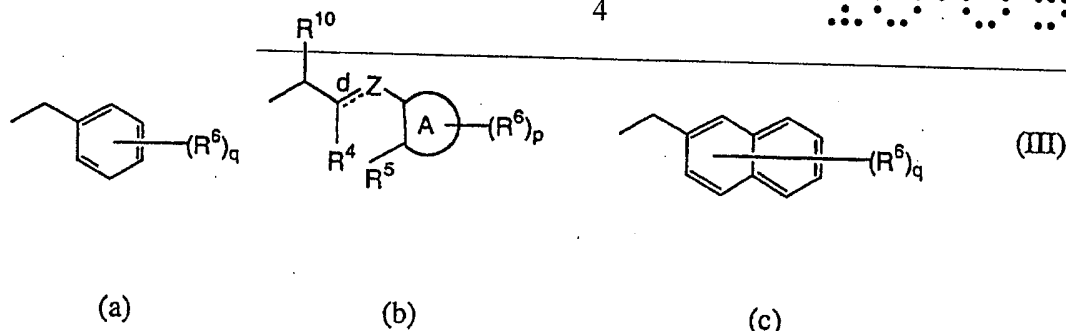
kde:

každý  $R^8$  je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, amino, nitro, kyan, halogen a alkyl;

n je celé číslo od 1 do 5;

$R^9$  je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl a formyl; a  $R^3$  je volitelně substituovaný aromatický homocyklický nebo heterocyklický kruhový systém dohromady s volitelně substituovaným a částečně nebo zcela hydrogenovaný uhlovodíkový řetězec délky 1 až 6 atomů, kde uvedený kruhový systém je navázán na Pir radikál a může obsahovat jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, N a S.

Přesněji se předkládaný vynález týká sloučenin vzorce (I), kde  $R^3$  je radikál vzorce (IIIa), (IIIb) a (IIIc)



kde:

d je jednoduchá vazba a Z je bivalentní radikál vybraný ze skupiny zahrnující  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ ,  $-\text{CH}(\text{alkyl})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{NH}-$  a  $-\text{SH}-$ ; nebo d je dvojná vazba a Z je trivalentní radikál vzorce  $=\text{CH}-$  nebo  $=\text{C}(\text{alkyl})-$ ;

A je 5-nebo 6-členný aromatický homocyklický nebo heterocyklický kruh vybraný ze skupiny zahrnující fenyl, pyranyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, isothiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, oxadiazolyl a isoxazolyl;

p je celé číslo od 0 do 4;

q je celé číslo od 0 do 7;

$R^4$  je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, fenyl, bifenyl, naftyl, halogen a kyan, kde alkylové a arylové radikály jsou volitelně substituované jedním nebo více hydroxy skupinami nebo halogenovými atomy nebo amino skupinami;

$R^5$  je stejný jako  $R^4$ ; nebo

$R^4$  a  $R^5$  mohou dohromady tvořit bivalentní radikál  $-\text{R}^4-\text{R}^5-$  vybraný ze skupiny zahrnující  $-\text{CH}_2-$ ,  $=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $\text{N}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(-\text{alkyl})-$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$  a  $-\text{OCH}_2-$ ;

každý  $R^6$  je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, amino, nitro, kyan, halogen, karboxyl, alkyl, fenyl, alkyloxy, fenyloxy, alkylkarboxyloxy, alkyloxykarboxyl, alkylthio, mono- a dialkylamino, alkylkarboxylamino, mono- a dialkylaminokarboxyl, mono- a dialkylaminokarboxyloxy, mono- a dialkylaminoalkyloxy, kde alkylové a arylové radikály jsou volitelně substituované

jedním nebo více hydroxy skupinami nebo halogenovými atomy nebo amino skupinami; nebo

dva sousední radikály  $R^6$  mohou tvořit bivalentní radikál  $-R^6-R^6-$  vybraný ze skupiny zahrnující  $-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-C(=O)-$ ,  $-O-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-O-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-CH_2-O-$ ,  $-CH=CH-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH=N-$ ,  $-CH=CH-N=CH-$ ,  $-CH=N-CH=CH-$ ,  $-N=CH-CH=CH-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-C(=O)-$  a  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ ; a

$R^{10}$  je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, fenylalkyl a fenyl.

Výhodně se předkládaný vynález týká těch sloučenin, kde  $X=O$  nebo  $NH$ ;  $R^1$  a  $R^2$  jsou oba alkyloxy;  $m = 1$ ;  $Pir$  je radikál vzorce (IIa), kde  $R^8$  je vodík a  $n = 4$ ;  $R^3$  je radikál vzorce (IIIb), kde  $Z$  je  $=CH-$ ,  $d$  je dvojná vazba,  $A$  je fenylový kruh,  $R^4$  je alkyl a  $R^{10}$  je vodík.

Výhodněji se předkládaný vynález týká těch sloučenin, kde  $X=O$ ,  $R^1$  a  $R^2$  jsou oba methoxy;  $m = 1$ ;  $Pir$  je radikál vzorce (IIa), kde  $R^8$  je vodík a  $n = 4$ ;  $R^3$  je radikál vzorce (IIIb), kde  $Z$  je  $=CH-$ ,  $d$  dvojná vazba,  $A$  je fenylový kruh,  $R^4$  je methyl a  $R^{10}$  je vodík.

V předkládaném vynálezu je alkyl nasycený uhlovodíkový radikál s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 6 atomů uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, butyl, 1-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, hexyl; nebo je alkyl cyklický nasycený uhlovodíkový radikál mající od 3 do 6 atomů uhlíku, například cyklopropyl, methylcyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Halogen je genericky fluor, chlor, brom a jod. Alkylové radikály jsou volitelně substituované jedním nebo více halogenovými atomy, například polyhalogenalkylové radikály, například difluormethyl a trifluormethyl.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou definovány jako terapeuticky aktivní netoxické soli, které mohou tvořit sloučeniny vzorce (I). Uvedené soli mohou být získány reakcí baze sloučeniny vzorce (I) s vhodnými kyselinami, například anorganickými kyselinami, například hydrohalogenovými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná a kyselina fosforečná; organickými kyselinami, jako je například kyselina octová, kyselina hydroxyoctová, kyselina propanová, kyselina mléčná, kyselina pyrohroznová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina cyklamová, kyselina salicylová, kyselina p-aminosalicylová a kyselina pamoová.

Sloučeniny vzorce (I) obsahující acidické protony mohou být také přeměněny na své terapeuticky aktivní netoxické adiční soli s kovy nebo aminy, reakcí s vhodnými organickými nebo anorganickými bazemi. Mezi vhodné baze patří, například, ammoniové soli, soli alkalický zemin a kovů alkalických zemin, zejména soli lithia, sodíku, draslíku, hořčíku a vápníku, soli s organickými bazemi, například benzathinem, N-methyl-D-glukaminem, hybraminové soli a soli s aminokyselinami, například argininem a lysinem.

Naopak, uvedené soli mohou být přeměněny na volné formy reakcí s vhodnou kyselinou nebo bazí.

Termín adiční sůl, jak je použit v předkládaném vynálezu, zahrnuje též solváty, které mohou sloučeniny vzorce (I), stejně jako jejich soli, tvořit. Takovými solváty jsou,

například, hydráty a alkoholáty.

N-oxidové formy sloučenin vzorce (I) jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde je jeden nebo několik atomů dusíku oxidovaný na takzvaný N-oxid, zejména ty N-oxidy, kde jeden nebo více dusíků piperazinylového radikálu jsou N-oxidované.

Termín "stereochemicky isomerické formy", jak je zde použit, označuje všechny možné isomerické formy, které mohou mít sloučeniny vzorce (I). Pokud není uvedeno jinak, tak jsou chemické názvy sloučenin směsi všech možných stereochemicky isomerických forem, kde uvedené směsi obsahují všechny diastereomery a enantiomery základní molekulární struktury. Přesněji, stereogenní centra mohou mít R-nebo S-konfiguraci; substituenty na bivalentních cyklických (částečně) nasycených radikálech mohou mít cis nebo trans konfiguraci. Sloučeniny obsahující dvojnou vazbu mohou mít E- nebo Z-stereochemickou konfiguraci na této dvojně vazbě. Stereochemicky isomerní formy sloučenin vzorce (I) spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Podle CAS nomenklatury, pokud molekula obsahuje dvě stereogenní centra známé absolutní konfigurace, tak se označení R a S přiřadí (podle Cahn-Ingold-Prelog sekvenčního pravidla) chirálnímu centru s nejnižším číslem, které je referenčním centrem. Konfigurace druhého stereogenního centra se označí za použití relativních symbolů  $[R^*,R^*]$  nebo  $[R^*,S^*]$ , kde  $R^*$  je vždy specifickováno jako referenční centrum a  $[R^*,R^*]$  indikuje centra se stejnou chiralitou a  $[R^*,S^*]$  indikuje centra s různou chiralitou. Například, jestliže má chirální centrum v molekule s nejnižším číslem konfiguraci S a druhé centrum má konfiguraci R, tak bude stereo deskriptor S- $[R^*,S^*]$ . V případě, že se použije " $\alpha$ " a " $\beta$ ": poloha substituentu o nejvyšší prioritě na asymetrickém

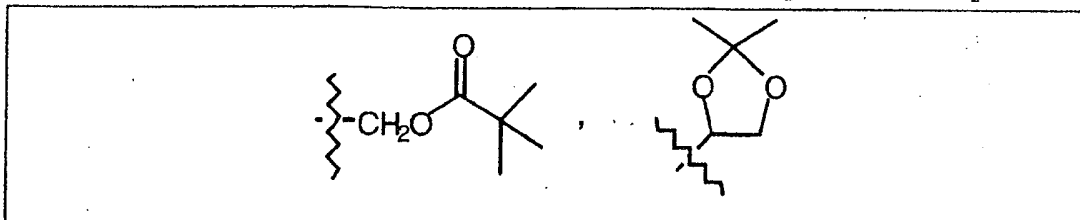
atomu uhlíku v kruhovém systému majícím nejnižší číslo kruhu je vždy označena jako "α" poloha střední roviny dané kruhovým systémem. Poloha substituentu nejvyšší priority na druhém asymetrickém uhlíkovém atomu kruhového systému (atom vodíku ve sloučeninách obecného vzorce (I)) vzhledem k poloze substituentu nejvyšší priority na referenčním atomu je označena "α", jestliže je na stejné straně střední roviny dané kruhovým systémem, nebo je označena "β", jestliže je na opačné straně střední roviny dané kruhovým systémem.

Sloučeniny vzorce (I) a některé meziprodukty mají ve své struktuře alespoň dvě stereogenní centra, která jsou označena ve vzorci (I) a a b. V důsledku syntetické dráhy použité pro syntézu tricyklického systému je konfigurace těchto dvou asymetrických center a a b předem určena tak, že relativní konfigurace centra a je S\* a centra b je R\*.

Vynález také zahrnuje deriváty (obvykle označované jako "proléčiva") farmakologicky aktivních sloučenin podle předkládaného vynálezu, které jsou degradovány in vivo za zisku sloučenin podle předkládaného vynálezu. Proléčiva mají obvykle (ale ne vždy) menší účinnost na cílovém receptoru než sloučeniny, na které jsou degradovány. Proléčiva jsou zejména účinná tehdy, když má daná sloučenina fyzikální nebo chemické vlastnosti, které činí její podání obtížným nebo nemožným. Například může být daná sloučenina pouze špatně rozpustná, nebo může být špatně transportována přes slizniční epitel, nebo může mít nežádoucí krátký plasmatický poločas. Další popis proléčiv je uveden v Stella, V. J. et al., "Prodrugs", Drug Delivery Systems, 1985, str. 112-176, a Drugs, 1985, 29, str. 455-473.

Proléčiva farmakologicky aktivních sloučenin podle předkládaného vynálezu budou obvykle sloučeniny vzorce (I),

jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bazemi, jejich stereochemicky isomerické formy a jejich N-oxidové formy, mající kyselou skupinu, která je esterifikována nebo amidována. Mezi takové esterifikované kyselé skupiny patří skupiny vzorce  $-\text{COOR}^x$ , kde  $\text{R}^x$  je Cl-6alkyl, fenyl, benzyl nebo jedna z následujících skupin:



Mezi amidované skupiny patří skupiny vzorce  $-\text{CONR}^y\text{R}^z$ , kde  $\text{R}^y$  je H, Cl-6alkyl, fenyl nebo benzyl a  $\text{R}^z$  je  $-\text{OH}$ , H, Cl-6alkyl, fenyl nebo benzyl.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu obsahující amino skupinu mohou být derivatizovány s ketonem nebo aldehydem, jako je formaldehyd, za zisku Mannichovi báze. Tato báze bude ve vodném roztoku hydrolyzovat s kinetikou prvního řádu.

Sloučeniny vzorce (I), připravené ve způsobu popsaném dále, mohou být syntetizovány ve formě racemických směsí enantiomerů, které mohou být separovány jeden od druhého za použití způsobů známých v oboru. Racemické sloučeniny vzorce (I) mohou být přeměněny na příslušné diastereomerické soli reakcí s vhodnou chirální kyselinou. Uvedené diastereomerické soli se potom separují, například selektivní nebo frakční krystalizací, a enantiomery se z nich uvolní za použití alkalických činidel. Alternativní způsob separování enantiomerických forem sloučeniny vzorce (I) zahrnuje kapalinovou chromatografii za použití chirální stacionární fáze. Uvedené čisté stereochemicky izomerické formy mohou být také odvozeny od příslušných výchozích materiálů, za podmínky, že reakce probíhají

stereospecificky. Výhodně se v případě požadování specifického stereoizomeru uvedená sloučenina syntetizuje stereospecifickým způsobem přípravy. Tyto způsoby výhodně využívají enantiomericky čisté výchozí materiály.

Překvapivě bylo zjištěno, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) a dále mají antagonistickou aktivitu na  $\alpha_2$ -adrenoceptoru a vykazují silnou antidepressivní a/nebo anxiolytickou aktivitu a/nebo aktivitu ovlivňující tělesnou hmotnost bez toho, že by byly sedativní. V důsledku své inhibiční aktivity ve zpětném vychytávání serotoninu (5-HT) a antagonistické aktivity na  $\alpha_2$ -adrenoceptoru jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu také vhodné pro léčbu a/nebo profylaxi onemocnění, u kterých může být jedna nebo obě tyto aktivity terapeuticky použitelná. Konkrétně, sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být vhodné pro léčbu a/nebo profylaxi následujících onemocnění:

- Onemocnění centrálního nervového systému, včetně:
  - Afektivních poruch, zejména depresivní poruchy, deprese s nebo bez psychotických rysů, melancholických rysů, katatonických rysů, atypických rysů s poporodním vznikem a, v případě recidivujících epizod, s nebo bez sezónního výskytu, dysthymické poruchy, bipolární poruchy I typu, bipolární poruchy II typu, cyklothymické poruchy, recidivujících krátkých depresivních poruch, smíšené afektivní poruchy, nespecifikované bipolární poruchy, poruch nálady způsobených celkovým zdravotním stavem, poruch nálady indukovaných substancemi, nespecifikovaných poruch nálady, sezónních afektivních poruch a premenstruační dysforie.

- úzkostných poruch, včetně panické ataky, agorafobie, panické poruchy bez agorafobie, agorafobie bez anamnesy panické ataky, specifické fobie, sociální fobie, obsesivně-kompulzivní poruchy, posttraumatické stresové poruchy, akutního stresu, generalizované úzkosti, úzkosti způsobené celkovým zdravotním stavem, úzkosti indukované substancemi a nespecifikované úzkosti.
- poruch souvisejících se stresem asociovaných s depresí a/nebo úzkostí, včetně akutní stresové reakce, poruch přizpůsobivosti (krátké depresivní reakce, dlouhodobé depresivní reakce, smíšené úzkostné a depresivní reakce, poruch přizpůsobivosti s predominancí jiných emocí, poruch přizpůsobivosti s predominancí poruch chování, poruch přizpůsobivosti se změnami emocí a chování, poruch přizpůsobivosti s jinými převládajícími příznaky) a jiných reakcí na těžký stres.
- demencí, amnesivních poruch a kognitivních poruch bez bližšího upřesnění, zejména demencí způsobených degenerativními poruchami, lézemi, traumaty, infekcemi, cévními onemocněními, toxiny, anoxií, deficitem vitamínů nebo endokrinními poruchami, nebo amnestické poruchy způsobené alkoholem nebo jinými příčinami deficitu thiaminu, bilaterálního poškození temporálního laloku způsobeného herpetickou encefalitidou a jinými limbickými encefalitidami, ztrátami neuronů sekundárními k anoxii /hypoglykémii/těžkými křečemi a chirurgickým zákrokem, degenerativními chorobami, cévními chorobami nebo patologiemi okolo III komory.
- kognitivních poruch způsobených narušením kognitivních funkcí způsobeným jinými onemocněními.
- poruch osobnosti, včetně paranoidní psychosy, schizoidní psychózy, schizotypické psychózy, antisociální

psychózy, hraničních psychóz, histrionické psychózy, narcismu, avoidantní psychózy, poruch osobnosti se závislostí, obsesivně-kompulsivní psychózy a blíže nespecifikované psychózy.

- schizoafektivních poruch vznikajících z různých příčin, včetně schizoafektivních poruch manického typu, depresivního typu, smíšeného typu, paranoidní, disorganizované, katatonické, nediferencované a residuální schizofrenie, schizofreniformní psychózy, schizoafektivní psychózy, desilusní poruchy, přechodné psychózy, společných psychos, substancemi indukované psychózy a a blíže nespecifikované psychózy.

- akinesie, akineticko-rigidních syndromů, dyskinesie a léky indukovaného parkinsonismu, syndromu Gilles de la Tourette a jeho příznaků, tremoru, chorey, myoklonů, tiků a dystonie.

- poruchy pozornosti/hyperaktivity (ADHD).

- Parkinsonovi nemoci, léky indukovaného Parkinsonismu, post-encefalitického Parkinsonismu, progresivní supranukleární obrny, povšechné systémové atrofie, kortikobazální degenerace, komplexu parkinsonismus-ALS a kalcifikace bazálních ganglií.

- Demence Alzheimerova typu, s časným nebo pozdním nástupem, s depresivní náladou.

- Poruch chování při demenci a mentální retardaci, včetně neklidu a agitace.

- Extra-pyramidových pohybových příznaků.

- Downova syndromu.
- Akathisie.
- poruch příjmu potravy, včetně anorexia nervosa, atypické anorexia nervosa, bulimia nervosa, atypické bulimia nervosa, přejídání asociovaného s jinými psychologickými poruchami, zvracení asociovaného s jinými psychologickými poruchami a nespecifikovaných poruch příjmu potravy.
- ADS-asociované demence.
- Chronických bolestí, včetně neuropatické bolesti, záěntlivé bolesti, nádorové bolesti a post-operační bolesti po chirurgickém výkonu, včetně dentálního chirurgického výkonu. Tyto indikace mohou také zahrnovat akutní bolesti, bolesti kosterních svalů, bolesti dolní části zad, bolesti horních končetin, fibromyalgie a myofasciální bolestivé syndromy, orofaciální bolesti, abdominální bolesti, fantomové bolesti; tic douloureux a atypické bolesti obličeje, poranění nervových kořenů a arachnoiditida, geriatrické bolesti, centrální bolesti a zánětlivé bolesti.
- Neurodegenerativní onemocnění; včetně Alzheimerovi nemoci, Huntingtonovi chorey, Creutzfeld-Jacobovi nemoci, Pickovi nemoci, demyelinizačních onemocnění, jako je roztroušená sklerosa a ALS, jiných neuropatií a neuralgií, roztroušené sklerosy, amyotrofické laterální sklerosy, mrtvice a traumatu hlavy.
- závislostí, včetně:

- závislosti na návykových látkách, s nebo bez psychologické závislosti, zejména tehdy, kdy návykovou látkou je alkohol, amfetaminy, amfetaminu podobné substance, kofein, kanabis, kokain, halucinogeny, inhalační látky, nikotin, opioidy, fencyklidin, sloučeniny podobné fenylcyklidinu, sedativa-hypnotika, benzodiazepiny a/nebo jiné substance, a zejména pro léčbu abstinenčních příznaků při odvykání závislosti na výše uvedených substancích a alkoholového deliria.

- poruch nálady způsobených alkoholem, amfetaminy, kofeinem, kanabis, kokainem, halucinogeny, inhalačními látkami, nikotinem, opioidy, fencyklidinem, sedativy, hypnotiky, anxiolitiky a jinými substancemi.

- úzkostných poruch indukovaných alkoholem, amfetaminy, kofeinem, kanabis, kokainem, halucinogeny, inhalačními látkami, nikotinem, opioidy, fencyklidinem, sedativy, hypnotiky, anxiolitiky a jinými substancemi a poruch přizpůsobivosti s úzkostí.

- odvykání kouření.

- ovlivnění tělesné hmotnosti, zejména obezity.

- poruch spánku, včetně

- Dyssomie a/nebo parasomie jako primárních poruch spánku, poruch spánku souvisejících s jinou duševní poruchou, poruch spánku souvisejících s celkovým zdravotním stavem a poruch spánku indukovaných substancemi.

- poruch cirkadiárního rytmu.

- zlepšení kvality spánku.

- Sexuální dysfunkce, včetně poruch sexuálního apetitu, poruch sexuálního vzrušení, poruch orgasmu, sexuálních bolestivých poruch, sexuální dysfunkce způsobené celkovým zdravotním stavem, sexuální dysfunkce indukované substancemi a blíže nespecifikované sexuální dysfunkce.

Předkládaný vynález se také týká sloučenin vzorce (I) jak byly popsány výše, jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami nebo bazemi, jejich stereochemicky isomerických forem, jejich N-oxidových forem, stejně jako jejich proléčiv, pro použití jako léčiva. Dále se předkládaný vynález týká použití sloučenin vzorce (I), jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami nebo bazemi, jejich stereochemicky isomerických forem, jejich N-oxidových forem a jejich proléčiv, pro výrobu léčiva pro léčbu depresí, úzkostných poruch a poruch příjmu potravy, nebo obecněji jakékoliv poruchy uvedené výše.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být vhodné jako pomocná léčba a/nebo profylaxe výše uvedených onemocnění v kombinaci s antidepresivy, anxiolytiky a/nebo antipsychotiky, které jsou v současnosti dostupné nebo vyvíjené, nebo které budou dostupné v budoucnu, pro zlepšení účinnosti nebo nástupu účinku. Toto se hodnotí na modelech na hlodavcích, na kterých byla prokázána účinnost antidepresiv, anxiolytik a/nebo antipsychotik. Například se sloučeniny hodnotí v kombinaci s antidepresivy, anxiolytiky a/nebo antipsychotiky na zmírnění stresem-indukované hypertermie.

Předkládaný vynález se také týká farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jednu nebo více dalších sloučenin vybraných ze

skupiny zahrnující antidepresiva, anxiolytika a antipsychotika, stejně jako použití takových prostředků pro přípravu léku pro zlepšení účinnosti a/nebo nástupu účinku při léčbě deprese a/nebo úzkosti.

In vitro testy s vazbou na receptor a neurotransmitterový transportér a testy přenosu signálu mohou být použity pro testování antagonistické aktivity sloučenin podle předkládaného vynálezu na  $\alpha_2$ -adrenoceptoru a inhibiční aktivitu na zpětné vychytávání serotoninu (5-HT). Jako znamení centrální penetrace a potenciálu blokovat  $\alpha_2$ -adrenoceptory a serotoninové transportéry, v příslušném pořadí, může být použit test obsazení  $\alpha_2$ -adrenoceptoru a serotoninového transportéru ex vivo. Pro důkaz  $\alpha_2$ -adrenoceptorového antagonismu in vivo může být použito testu reverse ztráty správných reflexů, která je pozorována u krys po podkožní injekci nebo orální dávce sloučeniny před intravenosním podání medetomidinu u krys (medetomidinový-test). Jako důkaz inhibiční aktivity pro zpětné vychytávání serotoninu (5-HT) může být použito inhibice šubání hlavy a excitace u krys po podkožní injekci nebo orálním podání sloučenina před podkožním podání p-chloramfetaminu u krys (pCA-test).

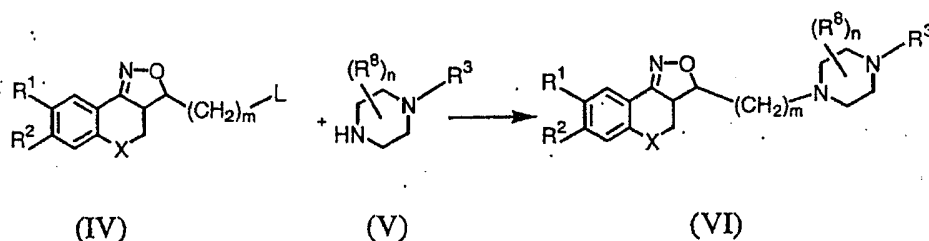
Vynález se také týká prostředků obsahujících farmaceuticky přijatelných nosič a - jako aktivní složku - terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo jakékoliv jejich podskupiny mohou být pro podání formulovány do různých farmaceutických forem. Jako vhodné kompozice mohou být uvedeny všechny kompozice obvykle používané pro systémové podávání léků. Pro přípravu farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu se účinné množství konkrétní sloučeniny, volitelně ve formě adiční soli, smísí

s farmaceuticky přijatelným nosičem, kde tento nosič může mít různé formy podle požadovaného způsobu podání. Tyto farmaceutické prostředky jsou výhodně ve formě dávkových jednotek, konkrétně ve formě vhodné pro orální, rektální, perkutánní nebo parenterální injekcí, nebo pro inhalační podání. Například, při přípravě orálních prostředků může být použito jakékoliv obvyklé farmaceutické medium, jako je, například, voda, glykoly, oleje, alkoholy a podobně v případě orálních kapalných přípravků, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry, emulze a roztoky; nebo pevné nosiče, jako jsou škroby, sacharidy, kaolin, ředidla, kluzná činidla, pojiva, činidla podporující rozpustnost a podobně v případě prášků, pilulek, kapslí a tablet. Z důvodu snadného podání jsou tablety a kapsle nejvýhodnějšími orálními dávkovými formami a těchto formách jsou obvykle použity pevné farmaceutické nosiče. Pro parenterální prostředky je nosičem obvykle sterilní voda, alespoň z větší části, ačkoliv mohou být použity i další složky, jako například složky zvyšující rozpustnost. Například mohou být připraveny injekční roztoky, ve kterých je nosičem salinický roztok, roztok glukosy nebo směs salinického roztoku a glukosy. Také mohou být připraveny injekční suspenze a v nich se použijí kapalné nosiče, suspendační činidla a podobně. Vynález také zahrnuje pevné přípravky, které jsou určeny pro přeměnění na kapalné formy těsně před aplikací. V prostředcích vhodných pro perkutánní podání nosič volitelně obsahuje činidlo zlepšující penetraci a/nebo vhodné smáčivé činidlo, volitelně v kombinaci s vhodnými přísadami jakéhokoliv charakteru v minoritních podílech, kde tyto přísady nejsou významněji škodlivé pro kůži. Uvedené přísady mohou usnadňovat podání do kůže a/nebo mohou být užitečné při přípravě požadovaných prostředků. Tyto prostředky mohou být podány různými způsoby, například jako transdermální náplasti, nanesením na kůži nebo ve formě masti.

Zejména výhodné je připravit výše uvedené farmaceutické prostředky ve formě dávkových jednotek vhodných pro podání obsahujících jednotnou dávku. Dávková jednotka je diskretní jednotka obsahující vhodnou dávku, a každá jednotka obsahuje předem určené množství aktivní složky vypočtené pro produkování požadovaného terapeutického efektu, společně s farmaceuticky přijatelným nosičem. Příklady takových dávkových jednotek jsou tablety (včetně dělených nebo potahovaných tablet), kapsle, pilulky, sáčky s práškem, medicínální oplatky, čípky, injekční roztoky nebo suspenze a podobně, a jejich segregované násobky.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny postupnými kroky, kde každý z těchto kroků je známý odborníkům v oboru.

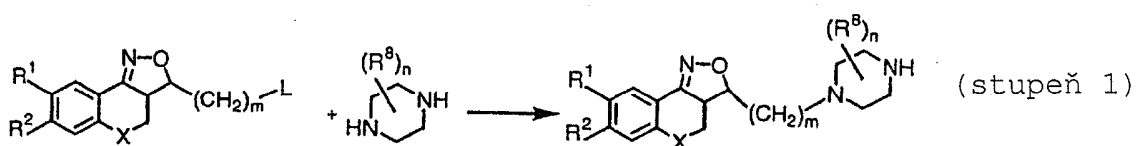
Konkrétně, sloučeniny vzorce (I) sPir-radikálem vzorce (IIa) mohou být připraveny nukleofilní substituční reakcí se substituovaným piperazinem vzorce (V) na meziprojektu vzorce (IV). Tyto reakce mohou být provedeny v rozpouštědle inertním pro reakci, jako je dioxan, methylisobutylketon nebo N,N'-dimethylformamid, za přítomnosti vhodné baze, jako je uhličitán draselný, uhličitán sodný nebo triethylamin, nebo i bez baze, za použití nadbytku činidla vzorce (V). Výhodné reakční teploty jsou v rozmezí 100°C a 150°C.



Ve sloučenině (IV) znamená L jakoukoliv vhodnou reaktivní odštěpitelnou skupinu, konkrétně halogen, jako je chlor,

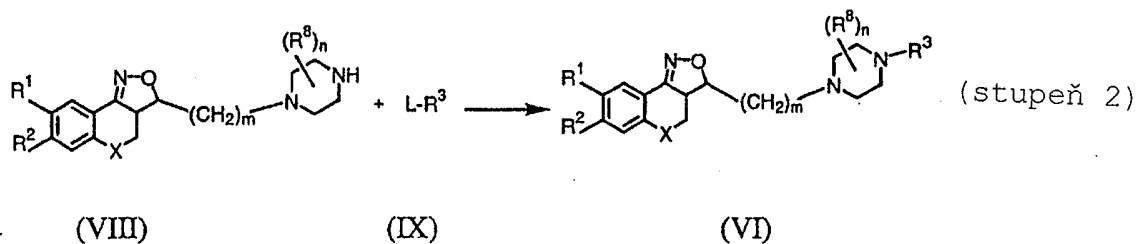
brom nebo jod, nebo sulfonyloxy skupinu, jako je methylsulfonyloxy nebo 4-methylbenzenesulfonyloxy skupina.

Sloučeniny vzorce (I) s Pir-radikálem vzorce (IIa) mohou být také připraveny 2-stupňovou reakcí, ve které meziproduct vzorce (IV) nejprve reaguje s substituovaným piperazinem vzorce (VII) a potom se do molekuly vloží R<sup>3</sup>-radikál. Reakční podmínky jsou podobné jako podmínky popsané výše pro sloučeniny vzorce (VI).



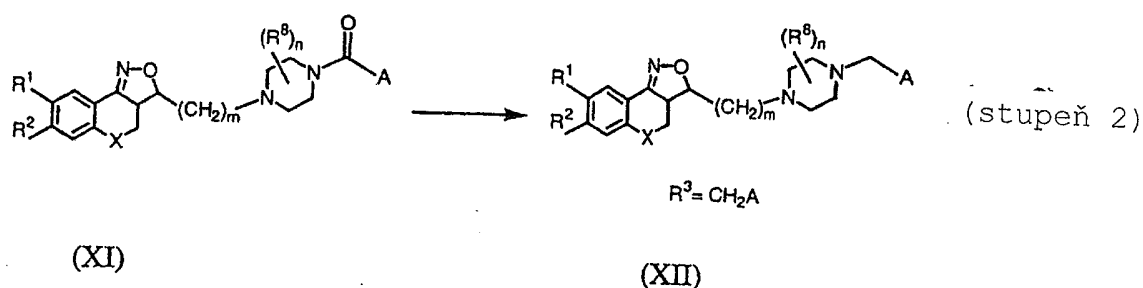
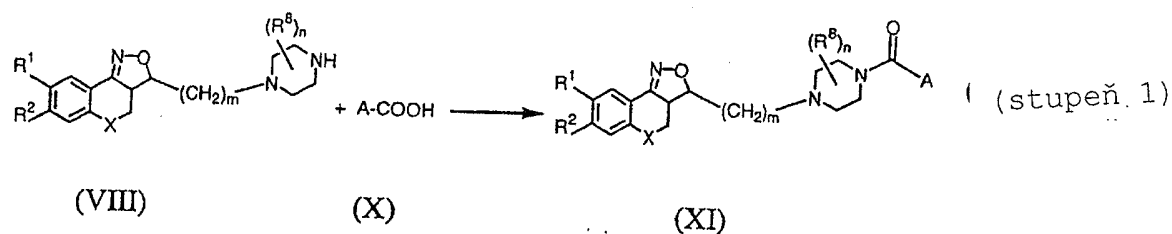
Ve sloučenině (IV) znamená L jakoukoliv vhodnou reaktivní odštěpitelnou skupinu, konkrétně halogen, jako je chlor, brom nebo jod, nebo sulfonyloxy skupinu, jako je methylsulfonyloxy nebo 4-methylbenzenesulfonyloxy skupina.

V meziproductu (VII) může být také chráněna jedna dusíková funkce, například terc.butyloxykarbonylovou skupinou.



Ve sloučenině (IV) znamená L jakoukoliv vhodnou reaktivní odštěpitelnou skupinu, konkrétně halogen, jako je chlor, brom nebo jod, nebo sulfonyloxy skupinu, jako je methylsulfonyloxy nebo 4-methylbenzenesulfonyloxy skupina. Také R<sup>3</sup>CHO může být použit jako sloučenina (IX).

Sloučeniny vzorce (I) s Pir-radikálem vzorce (II) mohou být také připraveny 2-stupňovým reakčním schématem, ve kterém meziproduct vzorce (VIII) reaguje s kyselinou vzorce (X), a potom se proveden redukce karbonylové skupiny meziproductu (XI). Reakce stupně 1 mohou být provedeny v inertním rozpouštědle, jako je chloroform, dichlormethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid nebo jejich směs za použití jakékoliv metody známé odborníkům v oboru, za použití kondenzačních činidel, jako je 1,1'-karbonyldiimidazol, N,N'-dicyklohexylkarbodiimid nebo za použití dřívější transformace karboxylové kyseliny vzorce (X) na příslušný chlorid kyseliny. Reakce uvedené ve stupni 2 mohou být provedeny za použití vhodného redukčního činidla, jako je hydrid lithno-hlinitý nebo hydrid hlinitý, ve vhodném rozpouštědle, například tetrahydrofuranu. Obecně se tyto reakce provedou při teplotách v rozmezí od  $-20^{\circ}\text{C}$  do teploty místnosti.



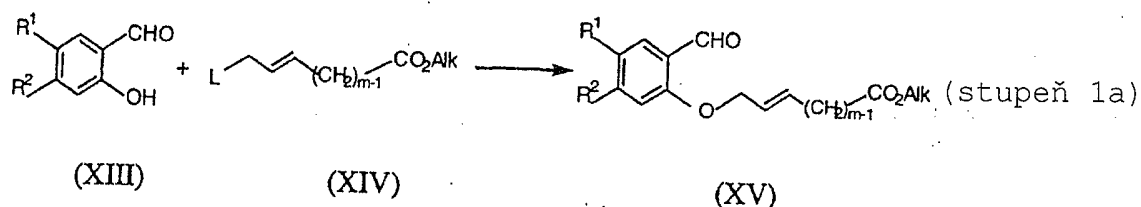
V meziproductech (XI) a (XII) znamená skupina A volitelně substituovaný aromatický homocyklický nebo heterocyklický

kruhový systém včetně částečně nebo zcela hydrogenovaného uhlovodíkového řetězce délky maximálně 5 atomů, kde jeden nebo více atomů uhlíku může být nahrazen jedním nebo více atomy vybranými ze skupiny zahrnující kyslík, dusík a síru, prostřednictvím kterého je kruhový systém navázán na Pir radikál, který byl definován výše.

Substituenty  $R^1$  a  $R^2$  mohou být změněny nebo konvertovány mezi sebou za použití způsobů známých v oboru, jako je demethylace, acylace, esterifikace, aminace a amidace.

Výchozí materiály a některé meziprodukty jsou sloučeniny, které jsou buď komerčně dostupné nebo mohou být připraveny za použití běžných reakčních způsobů známých v oboru. Například, meziprodukty vzorce (IV), kde  $X=O$ , mohou být připraveny podle následujícího reakčního schématu (schéma 1):

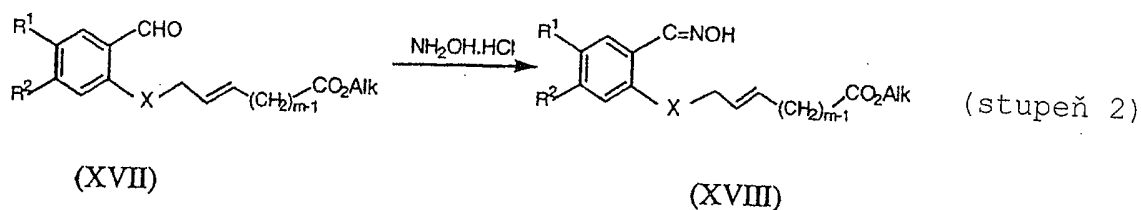
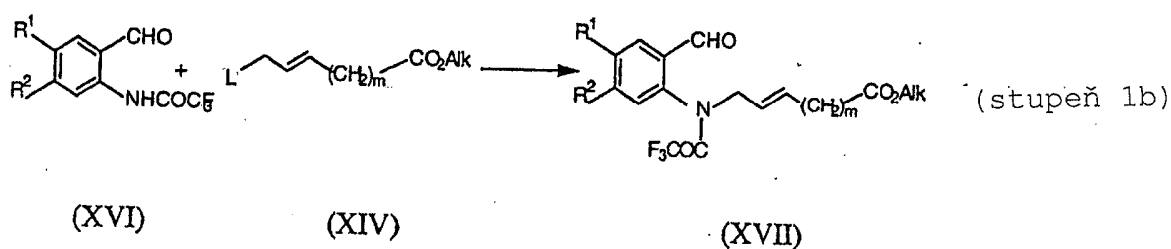
Schéma 1



V meziprojektu (XIV) znamená L jakoukoliv vhodnou reaktivní odštěpitelnou skupinu, konkrétně halogen, jako je chlor, brom nebo jod, nebo sulfonyloxy skupinu, jako je methylsulfonyloxy nebo 4-methylbenzenesulfonyloxy skupina. Dále, Alk v meziprojektu (XIV) znamená jakoukoliv  $C_{1-6}$  alkylskupinu, zejména ethylovou skupinu, a m je stejný, jak je definován pro vzorec (I).

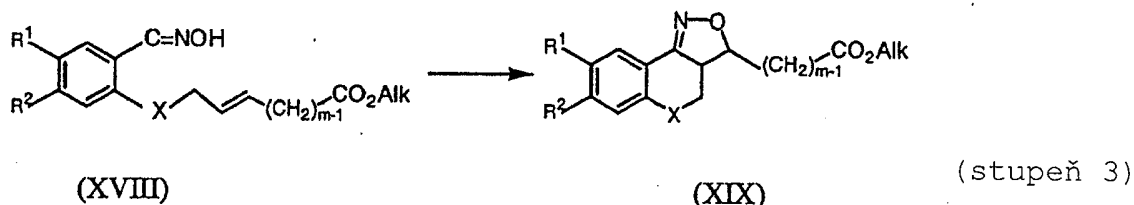
Meziprojektu vzorce (IV), kde  $X=NH$ , mohou být také připraveny způsobem stejným jako je způsob výše uvedeného

stupně 1, s podmínkou, že meziprodukt (XIII) je nahrazen jeho aminovým analogem (XVI), výhodně s aminovou skupinou chráněnou např.  $\text{COCF}_3$ - skupinou. Alkylační stupeň může být proveden v inertním rozpouštědle, například, tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu, za přítomnosti silné base, jako je hydrid sodný nebo draselný, a adice korunkového etheru, jako je 18-korunkový-6 nebo 15-korunkový-5. Výhodné reakční teploty jsou v rozmezí mezi teplotou místnosti a  $60^\circ\text{C}$ .

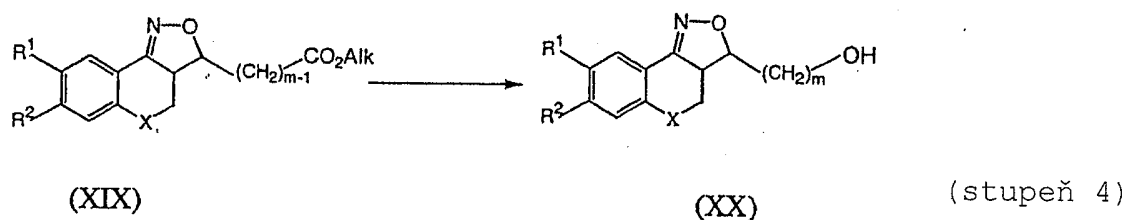


Meziprodukty vzorce (XVII) se konvertují na oximy vzorce (XVIII) za použití technik známých v oboru, jako je použití hydroxylaminhydrochloridu za přítomnosti  $\text{NaHCO}_3$  nebo pyridinu v inertním rozpouštědle, například ethanolu. Meziprodukt (XVIII) se oxiduje na nitril-oxid a in situ se provede intramolekulová cykloadice, za zisku sloučeniny vzorce (XIX). Tato oxidace může být provedena za použití roztoku chlornanu sodného za přítomnosti triethylaminu v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě místnosti. Oxidace může být také provedena za použití chloraminu-T (N-chlor-4-methyl-benzensulfonamid, sodná sůl), mísením a

zahříváním v rozpouštědle, jako je refluxující ethanol.  
V tomto stupni se vytvoří dvě stereocentra a a b vzorce (I).

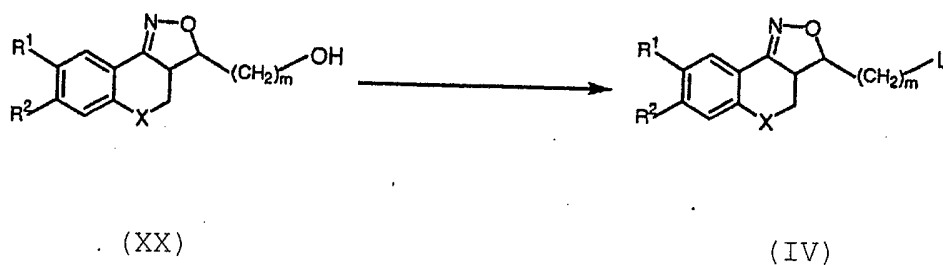


Příprava sloučeniny vzorce (XX) může být provedena za použití postupů známých v oboru, například redukcí karbonylové sloučeniny vzorce (XIX) za přítomnosti vhodného redukčního činidla, například, borohydridu sodného, ve vhodném rozpouštědle, jako je voda, alkohol, tetrahydrofuran nebo jejich směs, obvykle při teplotě místnosti.



Meziprodukt vzorce (IV) může být připraven z meziproduktu vzorce (XX) za použití standardních technik. Tak reakce s methanesulfonylchloridem nebo 4-methylbensensulfonylchloridem za přítomnosti base, jako je triethylamin, v inertním rozpouštědle, například dichlormethanu, při reakční teplotě v rozmezí 0<sup>0</sup>C až teplota místnosti, vedou k zisku příslušného sulfonyloxy derivátu meziproduktu (IV). Mohou být také připraveny příslušné halogenové deriváty, například reakcí meziproduktu vzorce (XX) s trifenyfosfinem, za přítomnosti tetrachlormethanu, v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, za mísení směsi a zahřívání při teplotě

zpětného toku.

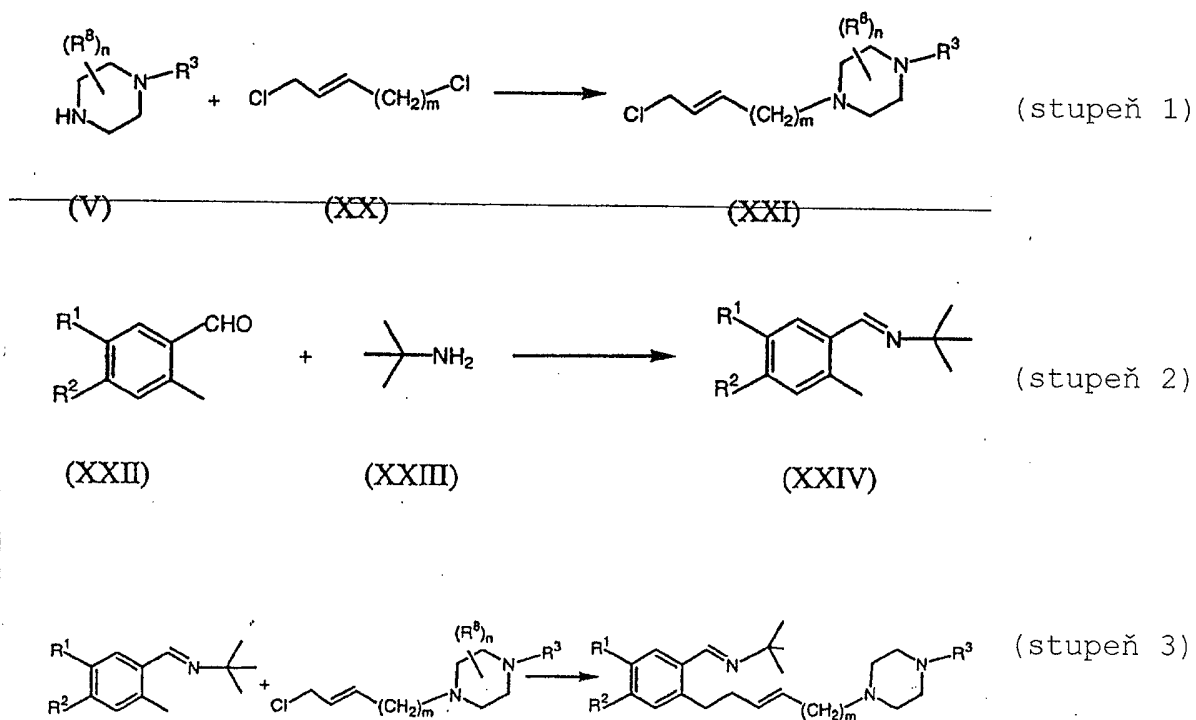


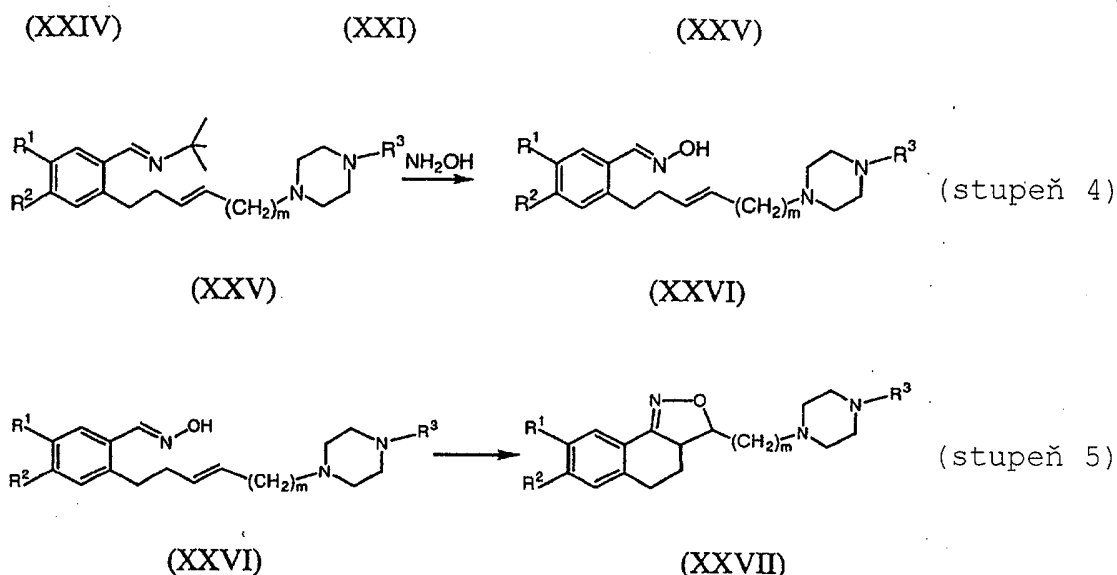
Je jasné, že v uvedených a následujících reakcích mohou být reakční produkty izolovány z reakčního media a - když je to nutné - mohou být přečištěny za použití technik dobře známých v oboru, jako je extrakce, krystalizace a chromatografie. Dále je jasné, že reakční produkty, které existují ve více než jedné enantiomerní formě, mohou být izolovány ze směsi za použití dobře známých technik, jako je zejména preparativní chromatografie, jako je preparativní HPLC. Obvykle mohou být meziproducty (IV) a finální sloučeniny vzorce (I) separovány do svých enantiomerních forem.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, kde  $X=CH_2$ , mohou být připraveny podle následujícího reakčního schématu (Schéma 2), kde meziproduct vzorce (V) je nejprve N-alkylován s dihalogenovým derivátem vzorce (XX) za použití standardních technik, za přítomnosti nebo absence baze a v inertním rozpouštědle, jako je chloroform, dichlormethan nebo 1,2-dichlorethan, a při reakční teplotě v rozmezí od teploty místnosti do  $80^{\circ}C$ , za zisku meziproductu vzorce (XXI). Aldehyd vzorce (XXII) reaguje s terc.butylaminem v aprotickém rozpouštědle, jako je toluen, za mísení a zahřívání při teplotě zpětného toku s odstraňováním vody, za použití standardního přístroje, jako je Dean-Starkův odlučovač vody, za zisku iminu vzorce (XXIV). C-alkylace

meziprojektu vzorce (XXIV) s meziprojektom vzorce (XXI) může být provedena za přítomnosti alkyl-lithného derivátu, jako je n-butyllithium, v inertní atmosféře a v suchém inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, při nízkých teplotách v rozmezí  $-78^{\circ}\text{C}$  a  $0^{\circ}\text{C}$ , za zisku meziprojektu vzorce (XXV). Meziprojekt vzorce (XXVI) může být připraven reakcí sloučeniny vzorce (XXV) s hydroxylaminem, za přítomnosti báze, jako je hydrogenuhličitan sodný, v rozpouštědle jako je nižší alkylalkohol, například ethanol, obvykle při teplotě místnosti. Nakonec může být provedena oxidace oximového derivátu vzorce (XXVI) na jeho nitril-oxid a následná in situ cykloadice za zisku sloučeniny vzorce (XXVII), za použití standardních technik, jako jsou techniky popsané výše pro meziprojekt vzorce (XVIII), za zisku sloučenin vzorce (XIX).

Schéma 2





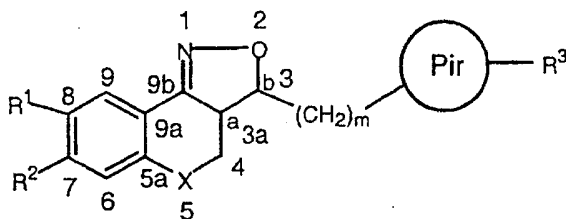
Je jasné, že reakční stupně popsané výše mohou být upraveny pro specifické reakční produkty. Popsané reakční stupně mohou být provedeny jakýmkoliv způsobem známým odborníkům v oboru, včetně reakcí na pevné fázi nebo v roztoku, kdy v reakcích na pevné fázi jsou reakční produkty navázané na pryskyřici a jsou - v konečném štěpení - uvolňovány z pryskyřice. Příklady takových provedení jsou popsány dále v oddíle příklady provedení vynálezu.

Sloučenina kyselina 3,3a,4,5-tetrahydronafto[1,2-c]isoxazol-3-octová (vzorec (IV), kde každý z  $R^1$  a  $R^2$  jsou H,  $m=0$ ,  $X=CH_2$  a  $L=COOH$ ) byla popsána v Synthetic Communications, 27(16), 2733-2742 (1997) jako meziprodukt pro syntézu protizánětlivých, analgetických a antipyretických sloučenin a je vyloučena z patentové ochrany.

Následující příklady dokreslují předkládaný vynález a nijak neomezují jeho rozsah.

#### Příklady provedení vynálezu

Číslování uhlíků kruhu pro sloučeniny vzorce (I) použité v předkládaném vynálezu je následující:



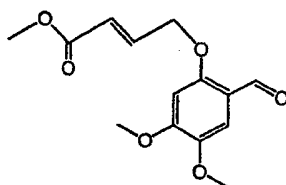
U některých sloučenin nebyla absolutní stereochemická konfigurace stereogenních atomů uhlíku experimentálně určena. V těchto případech je stereochemicky isomerická forma, která byla izolována jako první, označena jako "A" a druhá jako "B", bez dalšího odkazu na skutečnou stereochemickou konfiguraci. Nicméně, uvedené izomery "A" a "B" mohou být jednoznačně charakterizovány odborníkem v oboru za použití způsobů známých v oboru, jako je, například, rentgenová difrakce. Stereogenní centra a a b ve vzorci (I) mají příslušná čísla kruhu 3a a 3.

"DMF" je zde definován jako N,N-dimethylformamid, "DIPE" je zde definován jako diisopropylether a "THF" je zde definován jako tetrahydrofuran.

#### A. Příprava meziproduktů

##### Příklad A1.a

##### Příprava meziproduktu 1

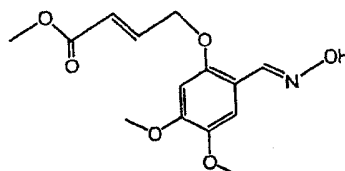


Roztok methyl esteru kyseliny 4-brom-2-butenové (0,1647 mol) v DMF (50 ml) se přidá po kapkách do směsi 2-hydroxy-4,5-dimethoxy-benzaldehydu (0,0823 mol) a  $K_2CO_3$  (0,1647 mol) v DMF (200 ml). Reakční směs se mísí po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, přefiltruje se a filtrát se odpaří do

sucha. Zbytek se promyje v 10% vodném roztoku NaOH a potom se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se promyje diethyletherem a potom se suší. Výtěžek: 20 g meziprojektu 1 (87%).

#### Příklad A1.b

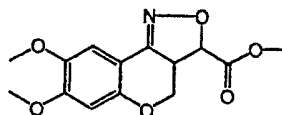
Příprava meziprojektu 2



Hydroxylamin (0,045 mol) se přidá do roztoku meziprojektu 1 (0,041 mol) v ethanolu (150 ml). Přidá se pyridin (57 ml). Reakční směs se mísí po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, potom se nalije do vody a okyselí se koncentrovanou HCl. Tato směs se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 11,7 g (96%, surový výtěžek). Vzorek (2 g) se přečistí vysoce výkonou kapalinovou chromatografií přes silikagel (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Čistá frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se promyje diethyletherem a potom se suší. Výtěžek: 0,9 g meziprojektu 2.

#### Příklad A1.c

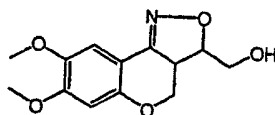
Příprava meziprojektu 3



$\text{NaOCl}$ , 5% (130 ml), se přidá po kapkách do směsi meziprojektu 2 (0,037 mol) a  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 ml) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (220 ml). Reakční směs se mísí po dobu 4 hodin při teplotě místnosti, potom se promyje vodou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií přes krátkou otevřenou silikagelovou kolonu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/2-$

propanon 100/0 a 95/5). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 5,8 g (54%, použije se v dalším stupni bez dalšího přečištění). Vzorek (2 g) se rekrystalizuje z EtOAc. Sraženina se odfiltruje a suší se. Výtěžek: 1,7 g meziprojektu 3.

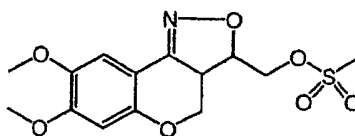
Příklad A1.d



Příprava meziprojektu 4

$\text{NaBH}_4$  (0,043 mol) se přidá po částech do roztoku meziprojektu 3 (0,017 mol) v THF (50 ml) a  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml), směs se mísí a ochladí se v ledové lázni. Získaná reakční směs se mísí po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Za mísení se během 30 minut přidá 2-propanon. Reakční směs se promyje vodou a extrahuje se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se promyje solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií přes krátkou otevřenou silikagelovou kolonu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5) a vysoce výkonou kapalinovou chromatografií přes silikagel (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Vzorek (1,8 g) se zpracuje diethyletherem a potom se suší. Výtěžek: 1,2 g meziprojektu 4 (59%).

Příklad A1.e



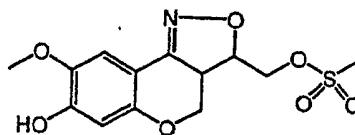
Příprava meziprojektu 5

$\text{Et}_3\text{N}$  (0,016 mol) se přidá do roztoku meziprojektu 4 (připraveného podle příkladu A3) (0,0109 mol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml). Směs se ochladí v ledové lázni. Přidá se methansulfonylchlorid (0,012 mol) a získaná reakční směs se mísí po dobu 30 min. Potom se směs promyje vodou, suší se

(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 3,5 g meziprojektu 5 (82%, použije se v dalším reakčním stupni bez dalšího přečištění).

Příklad A1.f

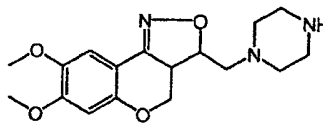
Příprava meziprojektu 6



Reakce probíhá v atmosféře N<sub>2</sub>. BBr<sub>3</sub> (0,04368 mol) se přidá po kapkách do míseného roztoku meziprojektu 5 (připraveného podle příkladu A1.e) (0,00873 mol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a směs se ochladí na -78 °C. Reakční směs se nechá zahřát na -40 °C a mísení pokračuje po dobu 2 hodin při -40 °C. Potom se směs nalije na led-vodu a extrahuje se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Separovaná organická vrstva se suší (MgSO<sub>4</sub>), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií na silikagelové koloně (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97/3), potom HPLC (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99,5/0,5 až 90/10). Odeberou se dvě skupiny frakcí obsahující produkt a jejich rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,750 g meziprojektu 6 (26%).

Příklad A1.g

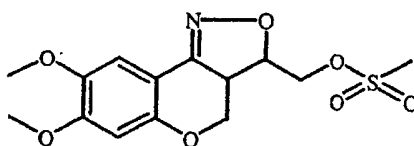
Příprava meziprojektu 7



Směs meziprojektu 5 (připraveného podle příkladu A1.d) (0,0422 mol) a piperazinu (0,1267 mol) v 1,4-dioxanu (15 ml) se mísí po dobu 2 hodin při teplotě 100 °C. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se promyje vodou a extrahuje se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Separovaná organická vrstva se suší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 13 g meziprojektu 7 (NMR: 85%).

## Příklad A1.h

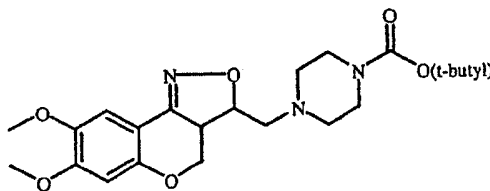
## Příprava meziproduktu 8



Meziprodukt 5 (připravený podle příkladu A1.e) (200 g, 0,58 mol) se separuje na své enantiomery chirální chromatografií na koloně LC1 10-2 se stacionární fází CHIRALPAK-AD (2000 g, plnicí tlak: 45 bar (4,5 MPa), rozsah detektoru: 2,56, vlnová délka: 240 nm, teplota: 30 °C; nástřikový roztok: 200 g v 8,4 l CH<sub>3</sub>CN; potom se přidá 19,6 l methanolu (+2% ethanolu), potom filtrace; nástřikový obj.: 700 ml; eluens: CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN 70/30 obj./obj.). Odeberou se dvě skupiny frakcí obsahující produkt a jejich rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 95 g meziproduktu 8.

## Příklad A1.i

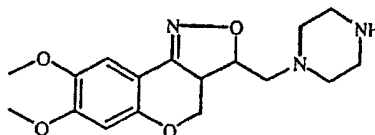
## Příprava meziproduktu 9



Směs meziproduktu 8 (připraveného podle příkladu A1.h) (0,0728 mol) a 1-(terc.butyloxykarbonyl)piperazinu (0,087 mol) v dioxanu (500 ml) se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a přidá se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Dále se přidá H<sub>2</sub>O a NaOH (50%) a směs se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Separovaná organická vrstva se suší (MgSO<sub>4</sub>) a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se meziprodukt 9.

## Příklad A1.i

## Příprava meziproduktu 10

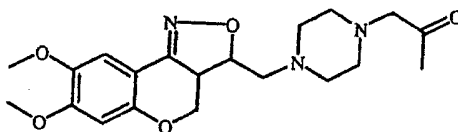


Směs meziproduktu 9 (0,003 18 mol) a kyseliny 2,2,2-trifluoroctové (189 ml) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) se mísí po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří a

zbytek se rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Přidá se  $\text{NaOH}$  (50%) a směs se extrahuje. Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$  100/0;95/5). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 14,32 g meziproduktu 10 (59%).

## Příklad A1.k

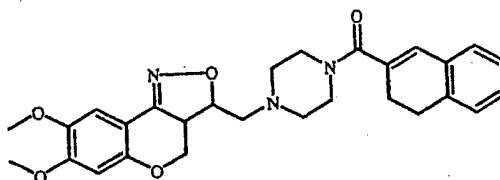
Příprava meziproduktu 11



Směs meziproduktu 10 (0,00599 mol), 1-chlor-2-propanonu (0,00599 mol) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,01199 mol) v DMF (200 ml) se mísí po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organický roztok se promyje vodou, suší se ( $\text{MgSO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Výtěžek: (kvantitativní výtěžek) meziprodukt 11.

## Příklad A1.1

Příprava meziproduktu 12

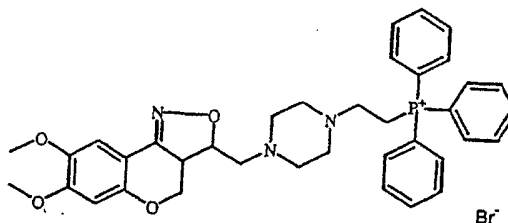


Reakce probíhá v atmosféře  $\text{N}_2$ . Směs kyseliny 3,4-dihydro-2-naftalenkarboxylové (0,0043 mol) a 1,1'-karbonylbis[1H-imidazolu] (0,0047 mol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se mísí po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Přidá se roztok meziproduktu 7 (připraveného podle příkladu A1.g) (0,0043 mol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a získaný reakční roztok se mísí po dobu ± 24 hodin při teplotě místnosti. Roztok se promyje vodou a potom se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií na krátké otevřené silikagelové

koloně (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,4 g meziprojektu 12 (22%).

Příklad A1.m

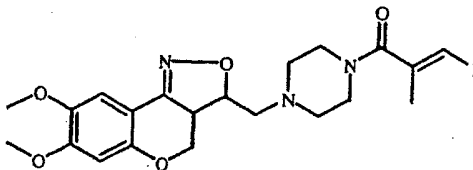
Příprava meziprojektu 13



Ethenyltrifenylfosfoniumbromid (0,0025 mol) se přidá do roztoku meziprojektu 7 (připraveného podle příkladu A1.g) (0,003 mol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Reakční směs se mísí po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří za redukovaného tlaku. Výtěžek: 2,2 g meziprojektu 13, který se použije v následujícím reakčním stupni bez dalšího přečištění.

Příklad A1.n

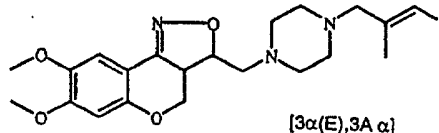
Příprava meziprojektu 14



Do roztoku kyseliny (E)-3-jod-2-methylpropenové (0,009 mol) v suchém  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) při teplotě místnosti v proudu  $\text{N}_2$  se přidá 1,1'-karbonylbis[1H-imidazol) (0,0099 mol). Směs se mísí po dobu 1 hodiny a potom se přidá meziprojekt 7 (připravený podle příkladu A1.g) (0,009 mol). Reakční směs se mísí při teplotě místnosti po dobu 16 hodin, promyje se  $\text{H}_2\text{O}$  a solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a rozpouštědlo se odpaří za redukovaného tlaku. Zbytek (bílá pěna) se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem (eluens :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 3,82 g meziprojektu 14 (bílá pevná látka, 81%).

Příklad A1.o

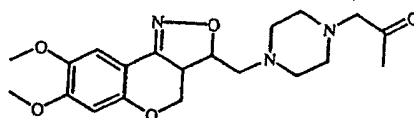
## Příprava meziprojektu 15



Roztok  $\text{LiAlH}_4$ , 1,0 M/THF (0,00848 mol) v THF (100 ml) se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku v proudu  $\text{N}_2$  při teplotě  $-20^\circ\text{C}$ .  $\text{AlCl}_3$  (0,0093 mol) se přidá v jednom podíle a získaná směs se mísí při teplotě  $-20^\circ\text{C}$  po dobu 10 minut. Po kapkách se přidá roztok meziprojektu 14 (připraveného podle příkladu A1.n) (0,0077 mol) v THF (100 ml) a získaná směs se mísí při  $-20^\circ\text{C}$  po dobu 1 hodiny. Nasycený 20% roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  se přidá po kapkách při  $-10^\circ\text{C}$  a reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti.  $\text{H}_2\text{O}$  se přidá do suspenze a ta se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) a rozpouštědlo se odpaří za redukovaného tlaku. Zbytek se zpracuje  $\text{Et}_2\text{O}$  a suší se. Výtěžek: 3,73g meziprojektu 15 (bílý pevný materiál, 94%).

## Příklad A1.p

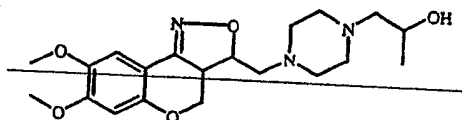
## Příprava meziprojektu 16



Směs meziprojektu 7 (připraveného podle příkladu A1.g) (0,015 mol), 1-chlor-2-propanonu (0,015 mol) a  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,030 mol) v  $\text{CH}_3\text{CN}$  (60 ml) se mísí po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi vodu a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 4,79 g meziprojektu 16 (82%).

## Příklad A1.q

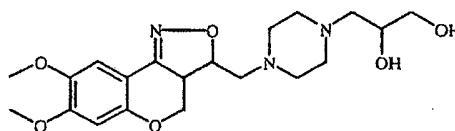
Příprava meziproduktu 17



$\text{NaBH}_4$  (0,0128 mol) se přidá po částech do roztoku meziproduktu 16 (přípraveného podle příkladu A1.p) (0,0051 mol) a  $\text{H}_2\text{O}$  (3,2 ml) v THF (40,5 ml), při teplotě  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Reakční směs se mísí přes noc při teplotě místnosti, potom se zpracuje 10% vodným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Tato směs se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší, přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 1,6 g meziproduktu 17 (80%).

Příklad A1.r

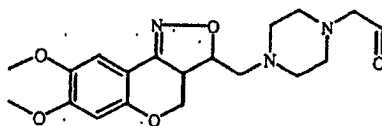
Příprava meziproduktu 18



Meziprodukt 7 (přípravený podle příkladu A1.g) (0,03 mol) se rozpustí v  $\text{CH}_3\text{CN}$  (200 ml) a přidá se  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,27 ml). Přidá se oxiranmethanol (0,27 mol) a reakční směs se mísí přes víkend při teplotě  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi vodu a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická vrstva se separuje, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ze redukovaného tlaku. Zbytek se přečistí preparativní HPLC ((1) eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  95/5, potom (2) eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10). Frakce s produktem se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 7,5 g (61%) čistého meziproduktu 18 a 3,5 g směsi výchozích materiálů/cílové sloučeniny (1/1).

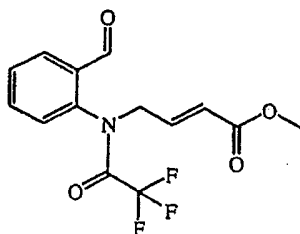
Příklad A1.s

Příprava meziprojektu 19



Meziprojekt 18 (připravený podle příkladu A1.r) (0,0012 mol) se rozpustí v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). Přidá se roztok sodné soli kyseliny jodisté (0,0024 mol) v  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$  (q.s.) a získaná reakční směs se důkladně mísí po dobu 2 hodin. Směs se rozdělí mezi vodu a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se promyje solankou, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Výtěžek: 0,430 g meziprojektu 19 (kvantitativní výtěžek: použije se v následujícím reakčním stupni bez dalšího přečištění).

Příklad A2.a

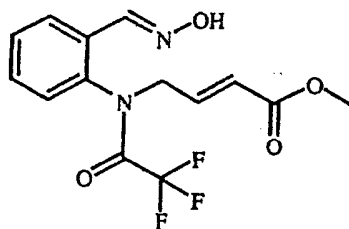


Příprava meziprojektu 20

Reakce probíhá v atmosféře  $\text{N}_2$ . Roztok 2,2,2-trifluor-N-(2-formylfenyl)-acetamidu (0,1869 mol) v DMF (375 ml) se přidá po kapkách do NaH (0,2055 mol) v DMF (375 ml). Směs se mísí po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Po kapkách se přidá roztok methylesteru kyseliny 4-brom-3-butenové (0,2803 mol) v DMF (200 ml). Potom se přidá 18-crown-6 (katalytické množství). Získaná reakční směs se mísí po dobu 2 hodin při teplotě  $60\text{ }^\circ\text{C}$  a potom přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se promyje vodou a extrahuje se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan 90/10, 100/0 a s  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /2-propanonem 96/4, 90/10 a 80/20). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 44,37 g meziprojektu 20 (75%, použije se v následujícím reakčním stupni bez dalšího přečištění).

Příklad A2.b

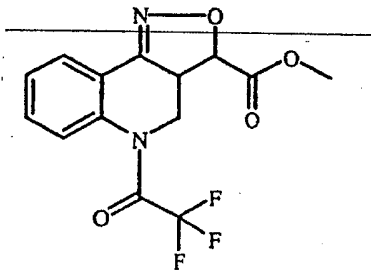
Příprava meziproduktu 21



Hydroxylamin (0,169 mol) a pyridin (0,211 mol) se přidají do roztoku meziproduktu 20 (připraveného podle příkladu A2.a) (0,1407 mol) v ethanolu (450 ml) a získaná reakční směs se mísí po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Směs se promyje 10% roztokem kyseliny citronové a potom se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 45,76 g meziproduktu 21 (98%, použije se v následujícím reakčním stupni bez dalšího přečištění).

Příklad A2.c

Příprava meziproduktu 22

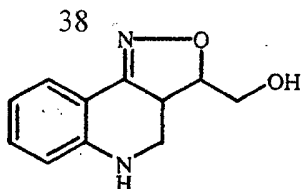


Směs meziproduktu 21 (připraveného podle příkladu A2.b) (0,0658 mol) a N-chlor-4-methyl-benzensulfonamidu, sodné soli (0,0658 mol) v ethanolu (500 ml) se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 2 hodin. Směs se zahustí ve vakuu, přefiltruje se přes dikalit a filtrát se promyje vodou a solankou a potom se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelové koloně (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /2-propanon 100/0, 96/4, 90/10 a 80/20). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (sirup) se krystalizuje z hexanu, potom se promyje DIPE a suší se. Výtěžek: 12,32 g meziproduktu 22 (57%).

Příklad A2.d

15.09.03

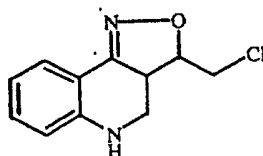
Příprava meziprojektu 23



$\text{NaBH}_4$  (0,0289 mol) se přidá po částech do směsi meziprojektu 22 (připraveného podle příkladu A2.c) (0,0116 mol) v THF (81 ml) a  $\text{H}_2\text{O}$  (6,8 ml), směs se mísí a ochladí se v ledové lázni. Získaná reakční směs se mísí přes noc při teplotě místnosti. Směs se zpracuje nasyceným vodným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a potom se extrahuje EtOAc. Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se promyje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a potom se rekrystalizuje z EtOAc. Sraženina se odfiltruje a suší se. Výtěžek: 0,9 g meziprojektu 23 (38%).

Příklad A2.e

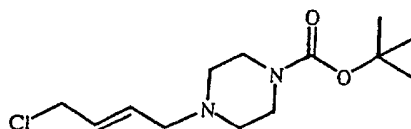
Příprava meziprojektu 24



Směs meziprojektu 23 (připraveného podle příkladu A2.d) (0,001468 mol) a trifenylofosfinu (0,001909 mol) tetrachlormethanu (30 ml) a THF (20 ml) se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 3 hodin. Rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexan 90/10, potom 100/0). Požadovaná frakce se odebere a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rekrystalizuje z methanolu. Sraženina se odfiltruje a suší se. Výtěžek: 2,6 g meziprojektu 24 (79%).

Příklad A3.a

Příprava meziprojektu 25

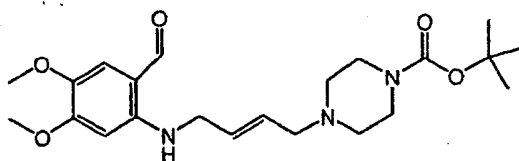


1,1-dimethylethyl-1-piperazinkarboxylát (0,02 mol) se přidá po částech do roztoku 1,4-dichlor-2-butenu (0,025 mol)

v  $\text{CHCl}_3$  (60 ml). Reakční směs se mísí po dobu 24 hodin při teplotě místnosti, potom se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 24 hodin. Reakce se utlumí nasyceným vodným roztokem  $\text{NaHCO}_3$ , suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ ). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 2,2 g meziprojektu 25 (40%).

Příklad A3.b

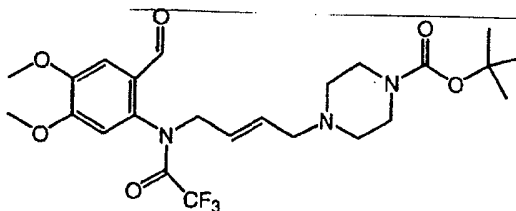
Příprava meziprojektu 26



Reakce se provede pod proudem  $\text{N}_2$ . Směs  $\text{NaH}$ , 60% (0,0579 mol) a 18-crown-6 (katalytické množství) v THF (25 ml) se ochladí. Po částech se přidá směs 2-amino-4,5-dimethoxybenzaldehydu (0,0579 mol) v THF (50 ml). Reakční směs se mísí při teplotě místnosti po dobu 30 min. Po částech se přidá směs meziprojektu 25 (připraveného podle příkladu A3.a) (0,0386 mol) v THF (50 ml). Směs se mísí při teplotě místnosti po dobu 3 dnů a potom se zpracuje  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10%). Směs se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Organická vrstva se separuje, suší se, přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1 a 98/2). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 5,5 g meziprojektu 26 (23%).

Příklad A3.c

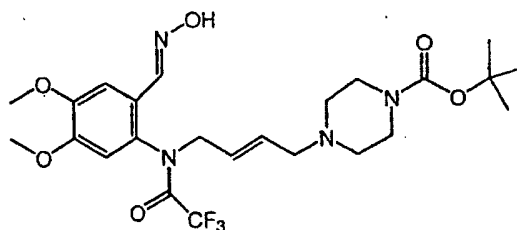
Příprava meziprojektu 27



Reakce se provede pod proudem  $\text{N}_2$ . Směs meziprojektu 26

(připraveného podle příkladu A2.b) (0,02 mol) v THF (80 ml) a 18-crown-6 (katalytické množství) se po částech přidá do směsi NaH, 60% (0,03 mol), v THF (20 ml). Směs se mísí při teplotě místnosti po dobu 20 min. Po částech se přidá anhydrid kyseliny trifluoroctové (0,022 mol). Směs se mísí při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, zpracuje se roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20%) a potom se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se přečistí chromatografií s krátkou silikagelovou kolonou ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  99/1 a 98/2). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 5,3 g meziproductu 27 (58%).

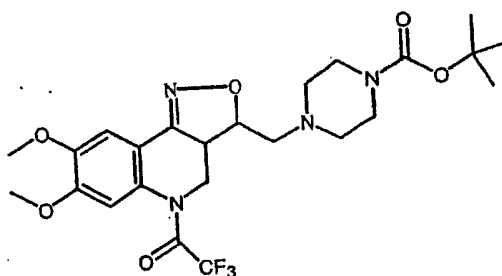
Příklad A3.d



Příprava meziproductu 28

Směs meziproductu 27 (připraveného podle příkladu A3.c) (0,0115 mol), hydroxylaminu (0,0126 mol) a  $\text{NaHCO}_3$  (0,023 mol) v absolutním ethanolu (60 ml) se mísí při teplotě místnosti po dobu 24 hodin, odfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Výtěžek: 5,8 g meziproductu 28 (95%).

Příklad A3.e



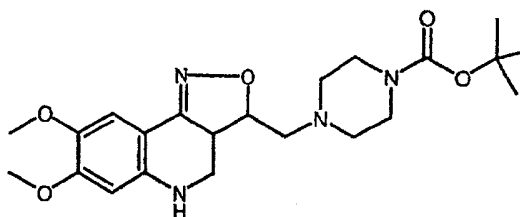
Příprava meziproductu 29

1-chlor-2,5-pyrrolidindien (0,0272 mol) se přidá po částech do roztoku meziproductu 28 (připraveného podle příkladu A3.d) (0,0109 mol) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Směs se mísí při teplotě místnosti po dobu 2 hodin.  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,0272 mol) se přidá po kapkách. Směs se mísí při teplotě místnosti přes noc, reakce se utlumí 10% roztokem  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , potom se extrahuje

a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Výtěžek: meziprodukt 29.

Příklad A3.f

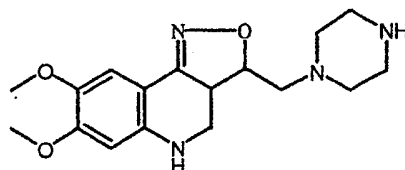
Příprava meziproduktu 30



Směs meziproduktu 29 (připraveného podle příkladu A3.e) (0,0109 mol) a LiOH (0,0119 mol) v H<sub>2</sub>O (17,5 ml) a 1,4-dioxanu (70 ml) se mísí při teplotě místnosti po dobu 3 hodin. Směs se zpracuje roztokem NaOH (2N) a potom se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Rozpouštědlo se odpaří do sucha. Zbytek se přečistí chromatografií s krátkým sloupcem (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2). Čistě frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 2,07 g meziproduktu 30 (45%).

Příklad A3.g

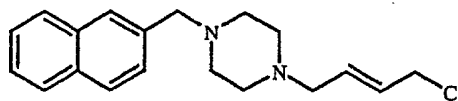
Příprava meziproduktu 31



Kyselina trifluoroctová (7,9 ml) se přidá po kapkách do roztoku meziproduktu 30 (0,0047 mol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (33 ml). Směs se mísí při teplotě místnosti po dobu 3 hodin, ochladí se a alkalizuje se 50% roztokem NaOH. Směs se extrahuje a rozpouštědlo se odpaří do sucha. Výtěžek: 1,6 g sloučeniny 31 (100%).

Příklad A4.a

Příprava meziproduktu 32



E

1,4-dichlor-2-buten (0,03 mol) se přidá do směsi 1-(2-naftylmethyl)piperazinu (0,025 mol) a NaHCO<sub>3</sub> (0,025 mol) v

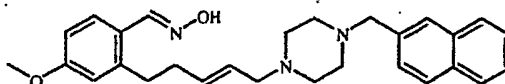


vrstva se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Kombinované organické vrstvy se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltrují se a rozpouštědlo se odpaří.

Výtěžek: 5,6 g meziprojektu 34 (100%)

#### Příklad A4.d

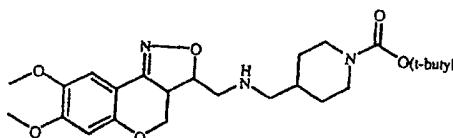
Příprava meziprojektu 35



$\text{NaHCO}_3$  (0,015 mol) a hydroxylamin (0,0125 mol) se přidají do roztoku meziprojektu 34 (připraveného podle příkladu A4.c) (0,0083 mol) v absolutním ethanolu (50 ml). Reakční směs se mísí po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Přidá se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a pevný materiál se odfiltruje a promyje se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se odebere do  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a promyje se 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a solankou. Organická vrstva se separuje, suší se ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/2$ -propanon). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,9 g meziprojektu 35 (24%).

#### Příklad A5.a

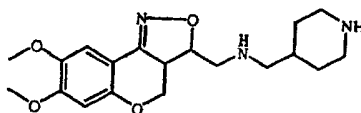
Příprava sloučeniny 36



Směs A (0,029 mol) a meziprojektu 5 (připraveného podle příkladu A1.e) (0,0058 mol) v 1,4-dioxanu (5 ml) se mísí po dobu 6 hodin při  $100\text{ }^\circ\text{C}$ . Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2 - 97/3). Frakce obsahující produkt se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 3,3 g meziprojektu 36.

#### Příklad A5.b

Příprava sloučeniny 37

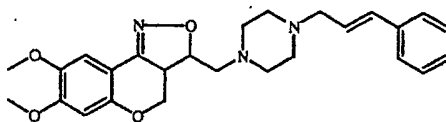


Kyselina trifluoroctová (11,7 ml) se přidá po kapkách do roztoku meziproduktu 36 (připraveného podle příkladu A5.f) (0,0071 mol) v  $\text{CHCl}_3$  (50 ml) a získaná reakční směs se mísí po dobu 3 hodin při  $\pm 10$  °C. Reakční směs se ochladí, potom se dále alkalizuje 50% NaOH. Tato směs se extrahuje a rozpouštědlo extraktu se odpaří. Výtěžek: 2,5 g meziproduktu 37 (kvantitativní výtěžek; použije se v následujícím reakčním stupni bez dalšího přečištění).

B. Příprava konečných sloučenin

Příklad B1.a

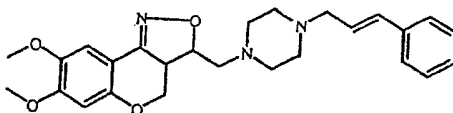
Příprava sloučeniny 1



Směs meziproduktu 5 (připraveného podle příkladu A1.e) (0,0291 mol) a 1-(3-fenyl-2-propenyl)-piperazinu (0,0582 mol) se zahřívá po dobu 2 hodin při 100 °C. Surová reakční směs se promyje vodou a extrahuje se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5) a HPLC přes silikagel (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  80/20). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Tato frakce se separuje na své optické enantiomery chromatografií na chirální koloně přes Chiralpak AD (eluens:  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$  90/10). (B)-enantiomerické frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v methanolu a přemění se na sůl kyseliny chlorovodíkové (1:2). Sraženina se odfiltruje a suší se. Výtěžek: 2,47 g sloučeniny 1.

Příklad B1.b

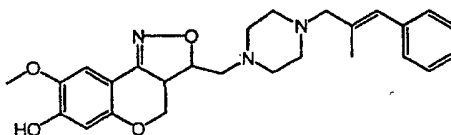
Příprava sloučenina 2



Směs meziprojektu 5 (připraveného podle příkladu A1.e) (0,0044 mol) a (3-fenyl-2-propenyl)-piperazinu (0,0087 mol) se mísí po dobu 2 hodin při 100 °C. Reakční směs se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5), potom vysoce výkonou kapalinovou chromatografií přes silikagel (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4). Čistě frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (1,4 g) se zpracuje diethyletherem a potom se suší. Výtěžek: 1,2 g sloučeniny 2 (60%).

Příklad B1.c

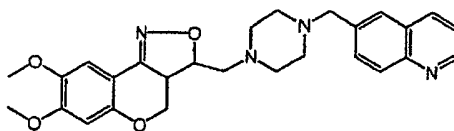
Příprava sloučeniny 3



Směs meziprojektu 6 (0,00227 mol), (E) 1-(2-methyl-3-fenyl-2-propenyl)piperazinu (0,00273 mol) a NaHCO<sub>3</sub> (0,00455 mol) v dioxanu (30 ml) se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 48 hodin. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Organický roztok se promyje vodou, suší se (MgSO<sub>4</sub>), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 99/1), potom HPLC (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99,5/0,5 až 98/2). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,17 g sloučeniny 3.

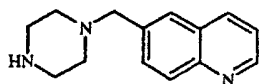
Příklad B1.d

Příprava sloučeniny 4



B-CIS

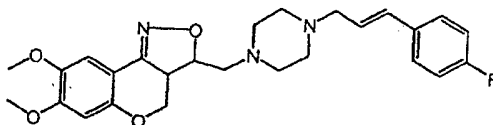
Směs meziprojektu 8 (připraveného podle příkladu A1.h)  
(0,0058 mol) a



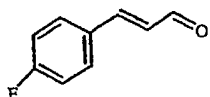
(0,0116 mol) v dioxanu (10 ml) se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 8 hodin, potom se mísí přes noc při teplotě místnosti, potom se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 18 hodin. Směs se zpracuje  $H_2O$  a extrahuje se  $CH_2Cl_2$ . Rozpouštědlo separované organické vrstvy se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem (eluens :  $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zpracuje diethyletherem a potom se suší. Výtěžek: 0,9 g sloučeniny 4 (33%).

Příklad B1.e

Příprava sloučenina 5



Směs meziprojektu 10 (připraveného podle příkladu A1.i)  
(0,0029 mol),



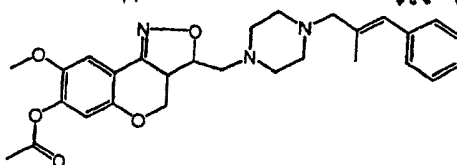
(0,0058 mol),

$AcOH$  (0,48 g) a  $(AcO)_3BHNa$  (0,4 g) v 1,2-dichlorethanu (20 ml) se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku přes noc. Směs se zpracuje  $H_2O$  a extrahuje se. Rozpouštědlo separované organické vrstvy se odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zpracuje diethyletherem a potom se suší. Výtěžek: 1,07 g sloučeniny 5 (82%).

Příklad B1.f

47

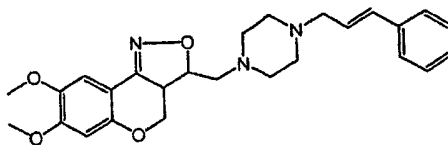
Příprava sloučeniny 6



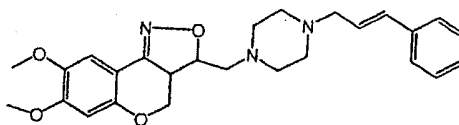
Směs sloučeniny 3 (připravené podle příkladu B1) (0,00020 mol), acetylchloridu (0,00024 mol) a  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,00061 mol) v chloroformu (10 ml) se mísí při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Přidá se voda a tato směs se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se přečistí CC-TLC na Chromatotron (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3; potom 99/1). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,022 g sloučeniny 6.

Příklad B1.g

Příprava sloučeniny 7



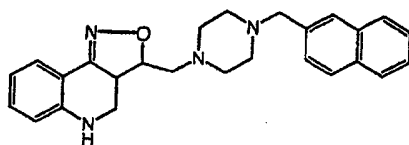
Příprava sloučenina 8



Sloučenina 2 (připravená podle příkladu B1.b) (0,0022 mol) se separuje a přečistí se na své optické enantiomery chromatografií na chirální koloně přes Chiralpak AD (eluens:  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$  90/10). Odeberou se dvě skupiny frakcí a jejich rozpouštědla se odpaří. Výtěžek:  $\pm$  1,5 g frakce 1 (LCI čistoat: > 99,5%) a  $\pm$  1,5 g frakce 2 (LCI čistota: >99,5%). Frakce 1 se krystalizuje zpracováním s hexanem a mísením přes noc. Sraženina se odfiltruje a suší se. Výtěžek: 1,08 g sloučeniny 7 (mázlavá pevná látka). Frakce 2 se krystalizuje reakcí s  $\text{EtOAc}$  a mísením přes noc. Sraženina se odfiltruje a suší se. Výtěžek: 0,54 g sloučeniny 8 (mázlavá pevná látka).

Příklad B2.a

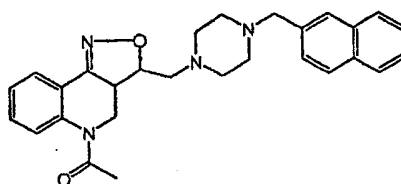
Příprava sloučeniny 9



Směs meziprojektu 24 (připraveného podle příkladu A2.e) (0,0022 mol), 1-(2-naftalenylmethyl)-piperazinu, (0,0044 mol) a KI (katalytického množství) v 1,4-dioxanu (2,5 ml) se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku přes noc. Reakční směs se promyje vodou a tato směs se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2), potom HPLC (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  96/4). Čistě frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zpracuje DIPE, přefiltruje se a suší se. Výtěžek: 0,3 g sloučeniny 9 (30%).

Příklad B2.b

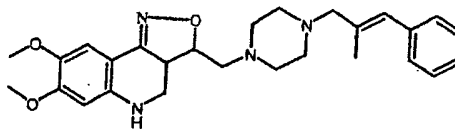
Příprava sloučeniny 10



Reakce probíhá v atmosféře  $\text{N}_2$ . Roztok sloučeniny 9 (připravené podle příkladu B2.a) (0,0012 mol) v suchém THF (3 ml) a 18-crown-6 (katalytické množství) se pomalu přidá do roztoku of NaH, 60% (0,0018 mol) v suchém THF (2 ml). Reakční směs se mísí po dobu 30 min při teplotě místnosti. Acetylchlorid (0,0013 mol) se přidá po kapkách a reakční směs se mísí po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje vodným roztokem  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a extrahuje se  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší, přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2) a potom HPLC (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  98/2). Čistě frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,26 g sloučeniny 10 (52%).

## Příklad B3.a

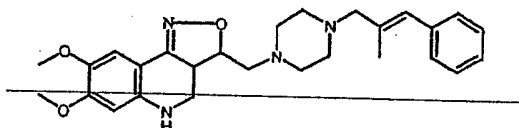
## Příprava sloučeniny 11



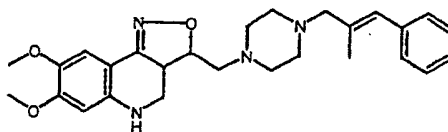
Směs meziprojektu 31 (připraveného podle příkladu A3.g) (0,0045 mol), (E)-(3-chlor-2-methyl-1-propenyl)-benzenu (0,0037 mol) a  $K_2CO_3$  (0,0037 mol) v DMF (15 ml) se mísí při teplotě  $70^\circ C$  po dobu 2 hodin. Směs se promyje vodou a potom se extrahuje  $CH_2Cl_2$ . Organická vrstva se separuje, suší se, přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  98/2). Požadovaná frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se znovu přečistí HPLC (eluens:  $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$  98/2). Čistá frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zpracuje DIPE. Sraženina se odfiltruje a suší se. Výtěžek: 0,34 g sloučeniny 11 (20%).

## Příklad B3.b

## Příprava sloučeniny 12



## Příprava sloučeniny 13

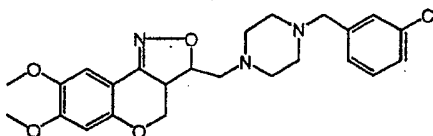


Sloučenina 11 (připravená podle příkladu B3.a) (0,00605 mol) se přečistí vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií přes Chiralcel OJ (eluens: hexan/MeOH/EtOH 20/24/56). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek frakce A a B. Frakce A se přečistí vysoce výkonou kapalinovou chromatografií přes RP BDS C18 (eluens: (0,5%

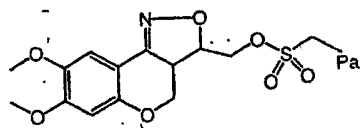
$\text{NH}_4\text{OAc}$  v  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}(90/10)/\text{MeOH } 70/30$ ). Čisté frakce se odeberou a organické rozpouštědlo se odpaří. Vodná vrstva se se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se mísí v hexanu a sraženina se odfiltruje. Výtěžek: 0,69 g sloučeniny 12. Frakce B se přečistí by vysoce výkonou kapalinovou chromatografií přes RP BDS C18 (eluens: (0,5%  $\text{NH}_4\text{OAc}$  v  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}(90/10)/\text{MeOH } 70/30$ ). Čisté frakce se odeberou a organické rozpouštědlo se odpaří. Vodná vrstva se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se mísí v hexanu a sraženina se odfiltruje. Výtěžek: 0,67 g sloučeniny 13.

## Příklad 4

## Příprava sloučeniny 14



Reakce se provede na pevné fázi za použití Quest 210 syntezátoru (Argonaut Technologies, San Carlos, USA). N,N-diisopropylethylamin (0,0036 mol) se přidá do suspenze

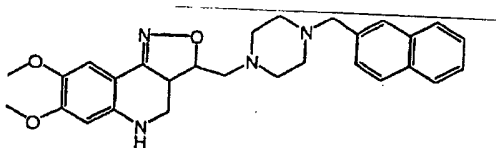


(0,0006 mol) v acetonitrilu (4 ml).

Přidá se 1-(2-chlorfenylmethyl)piperazin (0,0012 mol) a získaná reakční směs se mísí po dobu 20 hodin při teplotě  $80^\circ\text{C}$ . Potom se každá reakční nádoba přefiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí HPLC. Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,102 g sloučeniny 14.

## Příklad B5.a

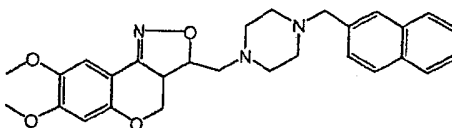
Příprava sloučeniny 15



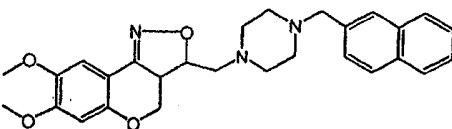
Směs meziprojektu 7 (připraveného podle příkladu A1.g) (0,0036 mol), 2-(brommethyl)naftalenu (0,0055 mol) a  $K_2CO_3$  (0,0055 mol) v MIK (15 ml) se mísí po dobu  $\pm$  24 hodin při 100 °C. Surová reakční směs se promyje vodou a potom se extrahuje  $CH_2Cl_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $Na_2SO_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí vysoce výkonnou kapalinovou chromatografií přes silikagel (2x) ((I) eluens:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  95/5; (II) eluens:  $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$  98/2). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,2 g sloučeniny 15 (11%).

Příklad B5.b

Příprava sloučeniny 16



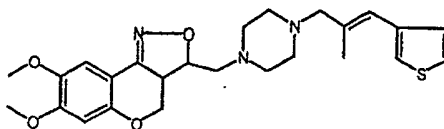
Příprava sloučeniny 17



Sloučenina 15 (připraveného podle příkladu B5.a) (0,0106 mol) se separuje na své enantiomery na chromatografické koloně (eluens: hexan/ $C_2H_5OH$ , gradient 30/70 až 0/100; kolona: CHIRALPAK AD 1000 A 20  $\mu m$  DIACEL). Dvě čisté frakce se odeberou a jejich rozpouštědla se odpaří. Zbytek se rozpustí v  $CH_3OH$  a přemění se na sůl kyseliny chlorovodíkové (1:2). Sraženina se odfiltruje a suší se. Výtěžek: 2,08g sloučeniny 16 (36%) a 2,19 g sloučeniny 17 (38%).

Příklad B6

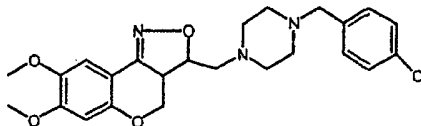
## Příprava sloučeniny 18



Směs meziprojektu 7 (připraveného podle příkladu A1.g) (0,0045 mol), 2-methyl-3-(3-thienyl)-2-propenalu (0,00675 mol),  $\text{NaBN}(\text{OAc})_3$  (0,00675 mol) a  $\text{HOAc}$  (2 kapky) v 1,2-dichloroethanu (30 ml) se mísí přes noc při teplotě místnosti. Přidá se nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a tato směs se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se přečistí rychlou chromatografií na silikagelové koloně (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  97/3), potom HPLC (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1 až 98/2). Frakce obsahující produkt se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,965 g sloučeniny 18 (46%; obsahující též 3% (Z) izomeru!).

## Příklad B7

## Příprava sloučeniny 19

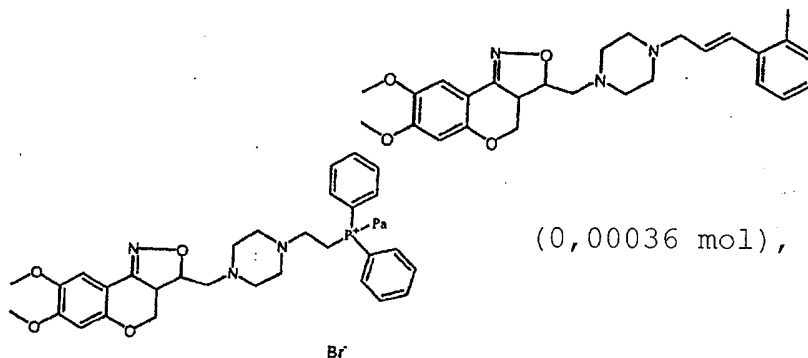


Směs meziprojektu 10 (připraveného podle příkladu A1.j) (0,003 mol), 4-chlorobenzaldehydu (0,0045 mol) a  $(\text{AcO})_3\text{BHN}$ a (0,0045 mol) v 1,2-dichlorethanu (30 ml) se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Přidá se nasycený vodný roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  a směs se extrahuje  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}/\text{NH}_3)$  97/3). Požadovaná frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se vysráží z  $\text{DIPE}$ . Výtěžek: 1,180 g sloučeniny 19 (57%).

## Příklad B8

## Příprava sloučenina 20

Směs

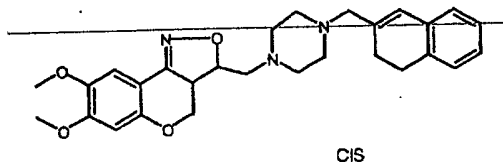


(0,00036 mol),

2-methylbenzaldehydu (0,00108 mol) a NaOCH<sub>3</sub>, 30%, v CH<sub>3</sub>OH (0,00108 mol) v suchém CH<sub>3</sub>OH (8 ml) se mísí po dobu 16 hodin při 65 °C (reakce se provede na pevné fázi za použití Quest 210 syntezátoru (Argonaut Technologies, San Carlos, USA)). Směs se přefiltruje a filtrát se přečistí HPLC (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,032 g sloučeniny 20.

## Příklad B9

Příprava sloučeniny 21

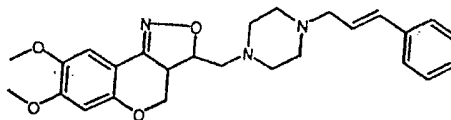


Reakce probíhá v atmosféře N<sub>2</sub>. Roztok LiAlH<sub>4</sub>, 1 M/THF (0,8 ml), se mísí při -20 °C. AlCl<sub>3</sub> (0,0009 mol) se přidá v jednom podílu. Získaný roztok se mísí po dobu 10 minut při -20 °C. Roztok meziprojektu 12 (připraveného podle příkladu A1.1) (0,0008 mol) v suchém THF (5 ml) se přidá po kapkách a získaná reakční směs se mísí po dobu 1 hodiny při -20 °C. Potom se opatrně přidá nasycený vodný roztok NH<sub>4</sub>Cl. Reakční směs se promyje vodou a potom se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Separovaná organická vrstva se suší (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se zpracuje etherem. Zbytek (0,13 g) se přečistí na CC-TLC Chromatotron (eluens:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97/3). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,09 g sloučeniny 21 (30%).

#### Příklad B10

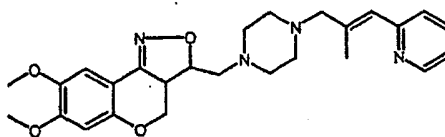
#### Příprava sloučeniny 22



Reakce probíhá pod proudem N<sub>2</sub>. Směs meziprojektu 13 (připraveného podle příkladu A1.m) (0,001 mol) v suchém CH<sub>3</sub>OH (20 ml) se mísí při teplotě místnosti. Přidá se 30% NaOCH<sub>3</sub> v CH<sub>3</sub>OH (0,002 mol). Přidá se 5-indankarboxaldehyd (0,002 mol) a získaná reakční směs se mísí a zahřívá při teplotě zpětného toku po dobu 16 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout na teplotu místnosti. Přidá se 20% NH<sub>4</sub>Cl a tato směs se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Separovaná organická vrstva se promyje vodou, solankou, suší se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ze redukováného tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií s krátkým sloupcem a CC-TLC (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2). Frakce obsahující produkt se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,035 g sloučeniny 22 (7,2%, světle hnědý pevný materiál).

#### Příklad B11

#### Příprava sloučeniny 23

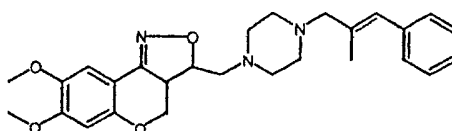


Směs meziprojektu 15 (připraveného podle příkladu A1.o) (0,00136 mol), 2-(trimethylstannyl)pyridinu (0,0027 mol) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,00013 mol) v toluenu (20 ml) se zahřívá při 100 °C. Reakční směs se mísí po dobu 16 hodin a nechá se vychladnout na teplotu místnosti. Přidá se H<sub>2</sub>O a směs se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Separovaná organická vrstva se odebere, promyje se H<sub>2</sub>O a solankou, suší se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a rozpouštědlo se

odpaří ze redukovaného tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Získaný zbytek se přečistí CC-TLC na Chromatotron (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2). Čisté frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,044 g sloučeniny 23 (světle hnědý pevný materiál, 7%).

## Příklad B12

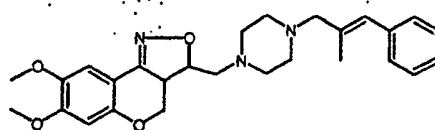
## Příprava sloučeniny 24



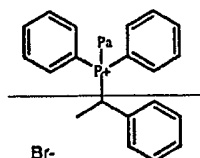
Reakce probíhá v atmosféře  $\text{N}_2$ .  $n\text{-BuLi}$ , 2,5 M/hexany (0,0062 mol) se přidá po kapkách do míseného roztok (p-fluorbenzyl)trifenylfosfoniumchloridu (0,0062 mol) v THF (20 ml). Směs se mísí po dobu 15 min. Roztok meziprojektu 11 (připraveného podle příkladu A1.k) (0,00514 mol) v THF (20 ml) se přidá po kapkách. Reakční směs se mísí po dobu 16 hodin při  $50^\circ\text{C}$ . Přidá se voda a tato směs se extrahuje  $\text{Et}_2\text{O}$ . Separovaná organická vrstva se suší ( $\text{MgSO}_4$ ), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  97/3), potom HPLC (eluens:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  99/1) pro separaci (E)/(Z) izomerů. Dvě skupiny frakcí obsahujících produkt se odeberou a jejich rozpouštědla se odpaří. Výtěžek: 0,651 g sloučeniny 24 (26%, (E)).

## Příklad B13

## Příprava sloučeniny 25



## Pryskyřice

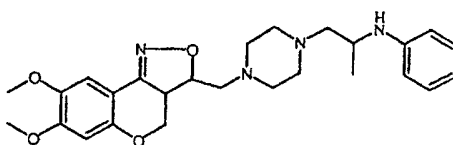


(0,0016 mol; 1,5 mmol/g) se

Suspenduje v THF. Přidá se 1,6 M BuLi (0,0015 mol) a směs se mísí po dobu 15 min. Směs se přefiltruje a zbytek na filtru (pryskyřici) se promyje bezvodým THF (3 x). Pryskyřice se suspenduje v THF (5 ml). Přidá se meziprodukt 19 (připravený podle příkladu A1.s) (0,0004 mol) a reakční směs se mísí přes noc při 100 °C. Směs se ochladí, přefiltruje se a filtrát se odpaří ve vakuu. Zbytek se přečistí preparativní HPLC (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 97/3). Frakce obsahující produkt se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,168 g sloučeniny 25.

## Příklad B 14

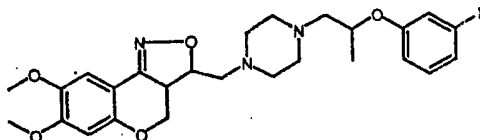
## Příprava sloučeniny 26

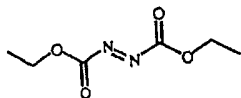


Směs meziproduktu 16 (připraveného podle příkladu A1.p) (0,0025 mol), benzenaminu (0,0028 mol) a NaBH<sub>4</sub> (0,0028 mol) v HOAc (50 ml) se mísí po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Přidá se vodný roztok NH<sub>4</sub>OH. Tato směs se extrahuje CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Separovaná organická vrstva se suší (MgSO<sub>4</sub>), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 99/1), potom rychlou chromatografií přes silikagel (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2). Frakce obsahující produkt se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,181 g sloučeniny 26 (15%).

## Příklad B15

## Příprava sloučeniny 27.

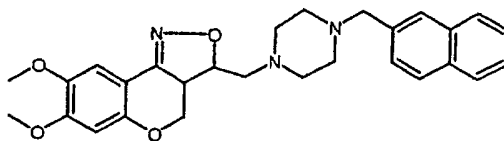




(0,0018 mol) se přidá po kapkách do roztoku meziprojektu 17 (připraveného podle příkladu A1.q) (0,0012 mol), 3-fluorfenolu (0,0018 mol) a PPh<sub>3</sub>, pol. (0,0024 mol) v suchém THF (10 ml), v atmosféře N<sub>2</sub>. Reakční směs se mísí přes noc při teplotě místnosti. Směs se přefiltruje, promyje se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>3</sub>OH a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 2/1 a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4), potom rychlou chromatografií přes silikagel (eluens: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 97/3). Frakce obsahující produkt se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek: 0,29 g sloučeniny 27 (50%).

#### Příklad B16

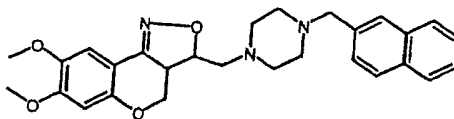
Příprava sloučeniny 28



NaClO (4%) (0,005 mol) se přidá do roztoku meziprojektu 35 (připraveného podle příkladu A4.d) (0,002 mol) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Reakční směs se mísí po dobu 4 hodin při teplotě místnosti. Přidá se Et<sub>3</sub>N (0,004 mol) a reakční směs se mísí po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Organická vrstva se separuje, promyje se Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10%), suší se (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), přefiltruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens: EtOAc a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5). Požadované frakce se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se odebere do diethyletheru, potom se přefiltruje přes dikalit a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí v diethyletheru a přemění se na sůl kyseliny chlorovodíkové (1:2). Sraženina se odfiltruje, promyje se 2-propanonem a diethyletherem a suší se. Výtěžek: 0,15 g sloučeniny 28 (15%).

## Příklad B17

Příprava sloučeniny 29

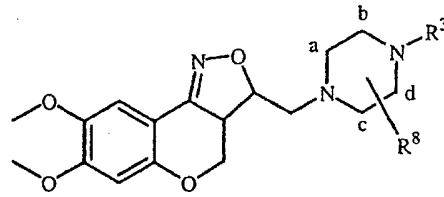


Směs meziprojektu 37 (připraveného podle příkladu A5.g) (0,006 mol) a 2-(brommethyl)naftalenu (0,003 mol) v dioxanu (40 ml) se mísí při 100 °C po dobu 6 hodin, potom přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se zpracuje 10% vodným roztokem  $K_2CO_3$  a potom se extrahuje  $CH_2Cl_2$ . Separovaná organická vrstva se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií s krátkým sloupcem silikagelu (eluens:  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  95/5 a 90/10 a  $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$  95/5). Frakce obsahující produkt se odeberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (1,49 g) se zpracuje diethyletherem a potom se suší. Výtěžek: 0,8 g sloučeniny 29 (53%).

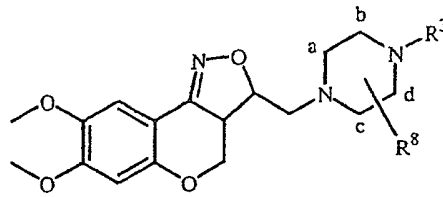
V následujících tabulkách (tabulky 1-5) je uvedeno mnoho sloučenin, které byly připraveny podle výše uvedených příkladů. Všechny sloučeniny byly také testovány na svou farmakologickou aktivitu.



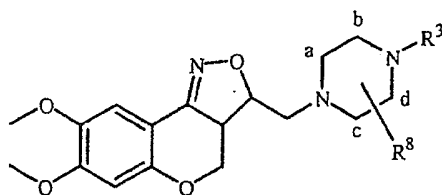
60  
X



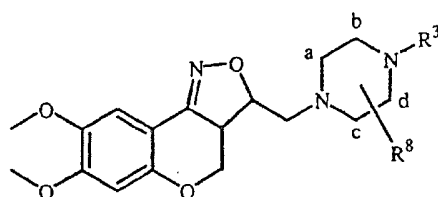
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
286	B4	H	H	H	H		B-cis HCl (1:2) Hydrát (1:1)
287	B4	H	H	H	H		B-cis
81	B4	H	H	H	H		
83	B4	H	H	H	H		
94	B4	H	H	H	H		
87	B4	H	H	H	H		
88	B4	H	H	H	H		
82	B4	H	H	H	H		
99	B4	H	H	H	H		
93	B4	H	H	H	H		
97	B4	H	H	H	H		
98	B4	H	H	H	H		



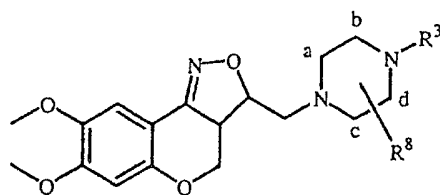
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Phys.data and stereochemistry
		a	b	c	d		
57	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
95	B4	H	H	H	H		
96	B4	H	H	H	H		
288	B4	H	H	H	H		cis
289	B4	H	H	H	H		cis
290	B4	H	H	H	H		cis
291	B5b	H	H	H	H		cis
128	B5b	H	H	H	H		cis
292	B5b	H	H	H	H		cis
149	B5b	H	H	H	H		cis
293	B5b	H	H	H	H		cis



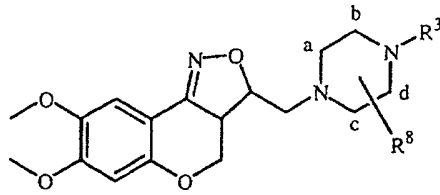
Comp.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
294	B5b	H	H	H	H		cis
295	B5b	H	H	H	H		cis
296	B5b	H	H	H	H		cis
141	B5b	H	H	H	H		cis
138	B5b	H	H	H	H		cis
297	B5b	H	H	H	H		cis
298	B5b	H	H	H	H		cis
299	B5b	H	H	H	H		cis
300	B5b	H	H	H	H		cis
15	B5b	H	H	H	H		cis
34	B5b	H	H	H	H		[3α(R),3a α]; HCl(1:2).H <sub>2</sub> O(1:2)
36	B1a/B1b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
16	B5b	H	H	H	H		[A-[3α,3a α)]; HCl(1:2)
17	B5b	H	H	H	H		[B-[3α,3a α)]; HCl(1:2)



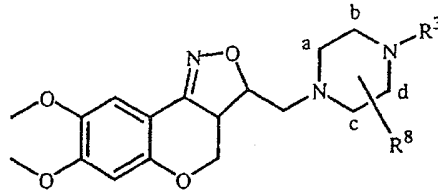
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
131	B5b	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		[3α(R*,S*),3a α]
132	B5b	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>		[3α(R*,S*),3a α]; H <sub>2</sub> O(1:1)
133	B5b	H	CH <sub>3</sub>	H	H		[3α,3a α]
92	B4	H	H	H	H		
52	B1a/B1b	H	H	H	H		cis; HCl(1:2)
75	B5a	H	H	H	H		cis
62	B5b	H	H	H	H		cis
71	B5b	H	H	H	H		cis
117	B5b	H	H	H	H		cis
72	B5b	H	H	H	H		cis
74	B1a/B1b	H	H	H	H		cis



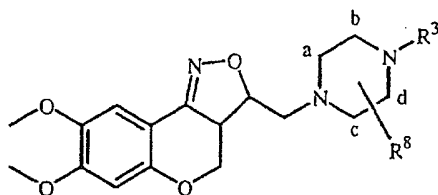
Slouč. nr.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
135	B5b	H	H	H	H		cis
76	B5b	H	H	H	H		cis
136	B5b	H	H	H	H		cis
301	B5b	H	H	H	H		cis
302	B5b	H	H	H	H		A-cis
77	B5a	H	H	H	H		cis
303	B5b	H	H	H	H		B-cis
304	B5b	H	H	H	H		B-cis
305	B5b	H	H	H	H		B-cis
140	B5b	H	H	H	H		cis



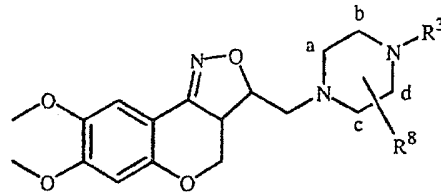
Slouč. nr	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
193	B5b	H	H	H	H		cis
206	B5b	H	H	H	H		cis
123	B5b	H	H	H	H		cis
51	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
306	B5b	H	H	H	H		cis
37	B5b	H	H	H	H		cis; .HCl(1:2) .H <sub>2</sub> O(1:3)
54	B5b	H	H	H	H		cis; .HCl(1:2)
49	B1a/B1b	H	H	H	H		cis; .HCl(1:2)
204	B5b	H	H	H	H		cis
45	B1a/B1b	H	H	H	H		
61	B1a/B1b	H	H	H	H		cis



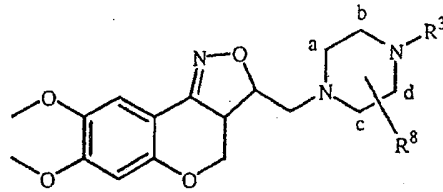
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
59	B1a/B1b	H	H	H	H		cis;.HCl(1:2) .H <sub>2</sub> O(1:2)
58	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
4	B1d/B1e	H	H	H	H		(B-cis)
33	B5b	H	H	H	H		cis
47	B1a/B1b	H	H	H	H		cis;.HCl(1:2)
50	B5b	H	H	H	H		cis;.HCl(1:2)
53	B5b	H	H	H	H		cis;.HCl(1:2)
32	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
191	B5b	H	H	H	H		cis
56	B1a/B1b	H	H	H	H		cis
48	B1a/B1b	H	H	H	H		cis;.HCl(1:2)
67	B5b	H	H	H	H		cis



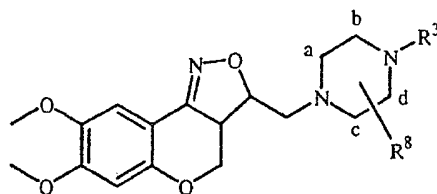
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
73	B5b	H	H	H	H		cis
78	B5b	H	H	H	H		cis
68	B5b	H	H	H	H		cis
27	B15	H	H	H	H		cis
147	B15	H	H	H	H		
142	B	H	H	H	H		
35	B5b	H	H	H	H		[3α(S),3a α]
307	B5b	H	H	H	H		cis
308	B5b	H	H	H	H		cis
66	B5a	H	H	H	H		cis



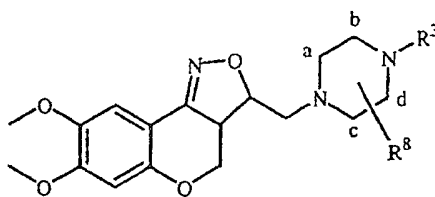
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
26	B14	H	H	H	H		[3α,3a α]
309	B14	H	H	H	H		B-cis
310	B14	H	H	H	H		B-cis
311	B14	H	H	H	H		B-cis
312	B1a/B1b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
2	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
7	B1g	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]
8	B1g	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
1	B1a/B1b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]; HCl(1:2) .H <sub>2</sub> O(1:1)
30	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a β]
46	B1a/B1b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]; HCl(1:2)



Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
116	B8	H	H	H	H		cis
64	B10	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
41	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]; HCl(1:2)
38	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]; HCl(1:2)
39	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]; HCl(1:2)
102	B8	H	H	H	H		cis
44	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
42	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
189	B13B	H	H	H	H		cis
43	B1a/B1b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]; HCl(1:2)
313	B1a/B1b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]



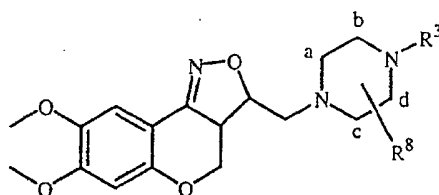
Slouč. r	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
5	B1d/B1e	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
100	B8	H	H	H	H		cis
108	B8	H	H	H	H		cis
113	B8	H	H	H	H		cis
105	B8	H	H	H	H		cis
106	B8	H	H	H	H		cis
107	B8	H	H	H	H		cis
111	B8	H	H	H	H		cis
101	B8	H	H	H	H		cis
103	B8	H	H	H	H		cis
112	B8	H	H	H	H		cis



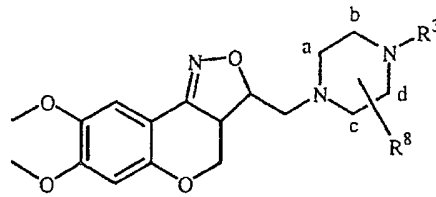
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
104	B8	H	H	H	H		cis
182	B13	H	H	H	H		cis
109	B8	H	H	H	H		cis
180	B13	H	H	H	H		cis
20	B8	H	H	H	H		cis
110	B8	H	H	H	H		cis
114	B8	H	H	H	H		cis
175	B13	H	H	H	H		cis
176	B13	H	H	H	H		cis
115	B8	H	H	H	H		cis

- 72 -

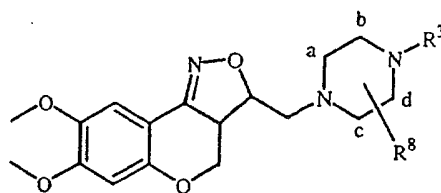
~~12~~ ~~62~~



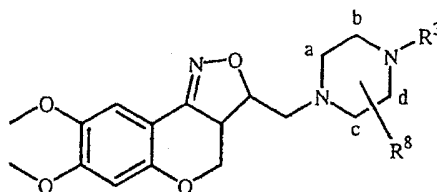
Slouč.	Př. č.,	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
177	B13	H	H	H	H		cis
184	B13	H	H	H	H		(B)
172	B13	H	H	H	H		(A)
185	B13	H	H	H	H		(B)
173	B13	H	H	H	H		(A)
186	B13	H	H	H	H		(B)
167	B13	H	H	H	H		cis
170	B13	H	H	H	H		cis
171	B13	H	H	H	H		cis



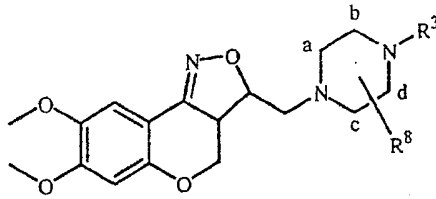
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
168	B13	H	H	H	H		cis
174	B13	H	H	H	H		(A)
187	B13	H	H	H	H		(B)
169	B13	H	H	H	H		cis
22	B10	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
118	B7	H	H	H	H		cis
119	B7	H	H	H	H		cis
120	B6	H	H	H	H		cis
124	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
125	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]



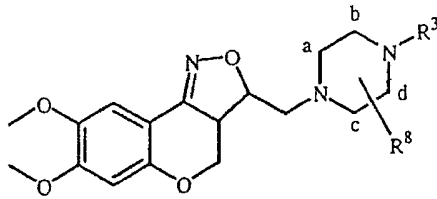
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
179	B13	H	H	H	H		cis
159	B8	H	H	H	H		cis
314	B8	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]
315	B8	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
160	B8	H	H	H	H		cis
161	B8	H	H	H	H		cis
158	B8	H	H	H	H		cis
163	B8	H	H	H	H		cis
164	B8	H	H	H	H		cis
165	B8	H	H	H	H		cis
181	B13	H	H	H	H		cis



Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
55	B5a	H	H	H	H		[3α(E),3a α] ; HCl(1:2)
162	B8	H	H	H	H		cis
166	B8	H	H	H	H		cis
178	B13	H	H	H	H		(A)
188	B13	H	H	H	H		(B)
316	B13	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
60	B5a	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
70	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]] ; HCl(1:2) .H <sub>2</sub> O(1:1)
69	B5b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]

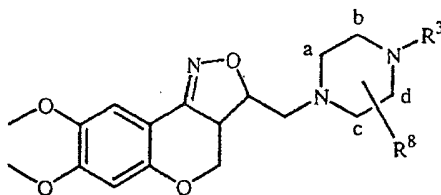


Slouč. np.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
126	B5b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]
129	B5b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]; (E)-2-Butenedioat (1:2)
134	B5a	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>		[3α(R*,S*)(E),3a α]
137	B5a	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		[3α(R*,S*)(E),3a α]
139	B1a/B1b	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H		[3α(R*,S*)(E),3a α]
148	B1f	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
190	B13	H	H	H	H		
151	B13	H	H	H	H		(A)
183	B13	H	H	H	H		(B)
152	B13	H	H	H	H		cis

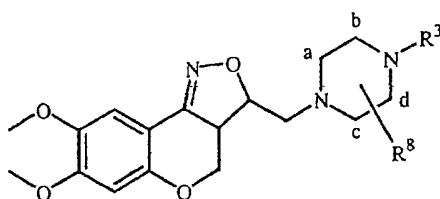


Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
153	B13	H	H	H	H		cis
154	B13	H	H	H	H		cis
192	B5a	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
143	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
144	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
146	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
150	B5a	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
317	B5a	H	H	H	H		[B-[3α(Z),3a α]]
155	B13	H	H	H	H		cis
156	B13	H	H	H	H		cis

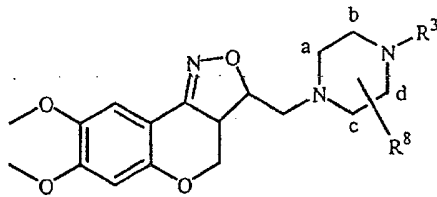
78.



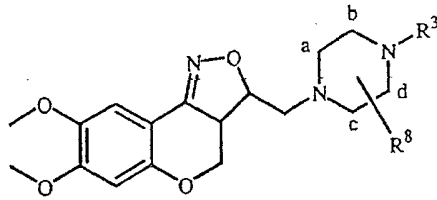
Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
200	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
207	B12	H	H	H	H		[B-[3α(Z),3a α]]
194	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
195	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
196	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
318	B12	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]
24	B5a	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
201	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
197	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
198	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]



Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
199	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
202	B12	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
203	B12	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
157	B13	H	H	H	H		cis
65	B9	H	H	H	H		cis
21	B9	H	H	H	H		cis
25	B13	H	H	H	H		cis
205	B5b	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
319	B5b	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]

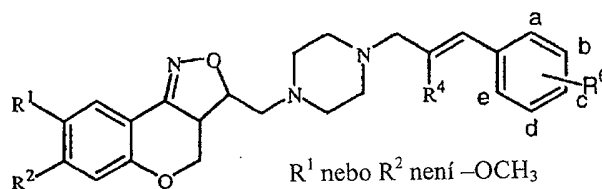


Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
320	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
321	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
322	B5b	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
323	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
130	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
18	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
324	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
325	B6	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
121	B6	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
23	B11	H	H	H	H		[3α(Z),3a α]
208	B7	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
326	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]

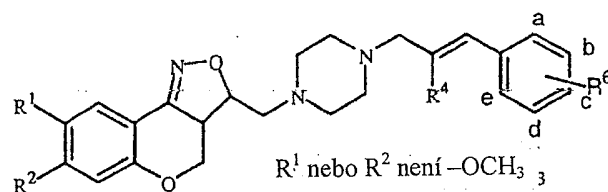


Slouč.	Př. č.	R <sup>8</sup>				R <sup>3</sup>	Fyzik. data a stereochemické usp.
		a	b	c	d		
145	B6	H	H	H	H		cis
122	B6	H	H	H	H		cis
63	B5a	H	H	H	H		cis
40	B5a	H	H	H	H		cis
327	B6	H	H	H	H		[B-[3α(E),3a α]]
127	B9	H	H	H	H		[A-[3α(E),3a α]]

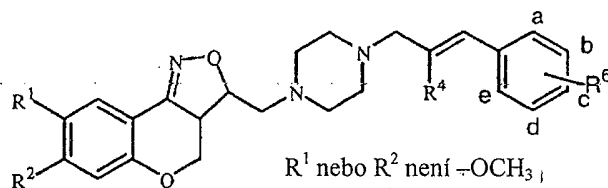
Tabulka 2A



Slouč.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Fyzik data
209	B1a/B1b	H	H	H		cis, E
263	B1a/B1b	H	H	H	c-COOMe	[3α(E),3a α]
254	B1a/B1b	H	F	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
232	B1f	H	OH	H		[3α(E),3a α]
237	B1f	H	OH	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
217	B1a/B1b	H	OCH <sub>3</sub>	H		[3α(E),3a α]
229	B1g	H	OCH <sub>3</sub>	H		[A-[3α(E),3a α]]; .HCl(1:2)
230	B1g	H	OCH <sub>3</sub>	H		[B-[3α(E),3a α]]; .HCl(1:2)
328	B1g	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
239	B1f	H	OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
231	B1a/B1b	H	OCH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	H		[3α(E),3a α]
236	B1a/B1b	H	OCH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
247	B1f	H	OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]; .HCl(1:2)
238	B1f	H	O(C=O)NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
233	B1f	H	O(C=O)CH <sub>3</sub>	H		[3α(E),3a α]
240	B1f	H	O(C=O)CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
248	B1f	H	O(C=O)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
249	B1f	H	O(C=O)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
250	B1f	H		CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
329	B1f	H	OC(=O)C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
251	B1f	H		CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
243	B1f	H		CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]

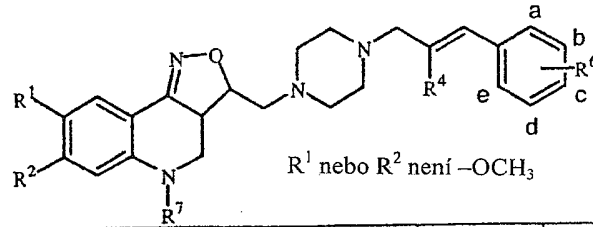


Slouč.	Př. č.	$R^1$	$R^2$	$R^4$	$R^6$	Fyzik data
330	B1f	H		$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
242	B1f	H	$OC_2H_4N(CH_3)_2$	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
260	B1f	H	$OSO_2H$	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
211	B1a/B1b	Cl	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
246	B1a/B1b	Cl	$OCH_3$	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
212	B1a/B1b	Br	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
214	B1g	Br	H	H		$[A-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
215	B1g	Br	H	H		$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
235	B1a/B1b	F	F	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
241	B1f	F	$OCH_3$	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
216	B1f	fenyl	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
219	B1a/B1b	$CH_3$	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
244	B1f	F	$SCH_3$	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
331	B1f	OH	OH	$CH_3$		$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
HCl(1:2)						
255	B1c	OH	$OCH_3$	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
257	B1f	$O(C=O)CH_3$	$OCH_3$	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
332	B1f	$OC_2H_4OC(=O)-CH_3$	$OCH_3$	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
333	B1f	$O(C=O)CH_3$	$OCH_3$	$CH_3$		$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
213	B1a/B1b	$OCH_3$	H	H		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
3	B1c	$OCH_3$	OH	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
6	B1f	$OCH_3$	$O(C=O)CH_3$	$CH_3$		$[3\alpha(E), 3a \alpha]$
334	B1f	$OCH_3$	$O(C=O)CH_3$	$CH_3$	b-F	$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
335	B1f	$OCH_3$	$O(C=O)CH_3$	$CH_3$	c-F	$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
336	B1f	$OCH_3$	$O(C=O)CH_3$	H	c-F	$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$
337	B1f	$OCH_3$		$CH_3$	c-F	$[B-[3\alpha(E), 3a \alpha]]$



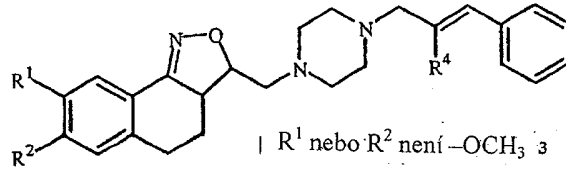
Slouč.	př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Fyzik data
338	B1f	OCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
339	B1f	OCH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
340	B1f	OCH <sub>3</sub>	OC(=O)NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
341	B1f	OCH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
342	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
343	B1f	OCH <sub>3</sub>	OC(=O)OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
344	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
345	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
346	B1f	OCH <sub>3</sub>	OSO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		HCl(1:2) [B-[3α(E),3a α]]
348	B1f	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]]
349	B1f	OCH <sub>3</sub>	fenyl	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]]
350	B1f	OCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]]
						trifluoracetát (1:1)

Tabulka 2B



Slouč.	Př. č.	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	Fyzik data
210	B2a	H	H	H	H		[3α(E),3a α]
234	B2a	H	H	H	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
256	B1a/B1b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		[3α(E),3a α]
351	B1a/B1b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	b-F	[3α(E),3a α]
352	B1a/B1b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	b-F	[A-[3α(E),3a α]]
353	B1a/B1b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	b-F	[B-[3α(E),3a α]]
354	B1a/B1b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	c-F	[3α(E),3a α]
258	B1a/B1b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		[3α(E),3a α]
12	B3b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[A-[3α(E),3a α]]
253	B3b	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
11	B3a	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
223	B16	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		[3α(E),3a α]
261	B1f	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
228	B2b	CH <sub>3</sub>	H	H	H		[3α(E),3a α]
252	B3a	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
259	B1a/B1b	benzyl	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
222	B16	C(=O)CF <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H		[3α(E),3a α]
224	B2b	C(=O)CF <sub>3</sub>	H	H	H		[3α(E),3a α]
225	B2b	C(=O)CH <sub>3</sub>	H	H	H		[3α(E),3a α]
226	B2b		H	H	H		[3α(E),3a α]
227	B2b		H	H	H		[3α(E),3a α]

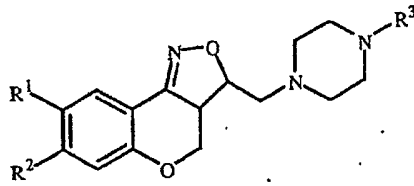
Tabulka 2C



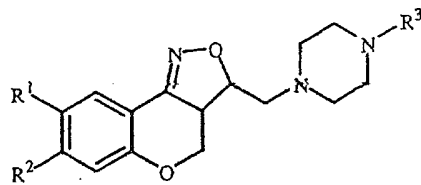
Slouč.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Fyzik data
220	B16	H	OCH <sub>3</sub>	H	[3α(E),3a α]; .HCl(1:2)
218	B5a	H	H	H	[3α(E),3a α]

5

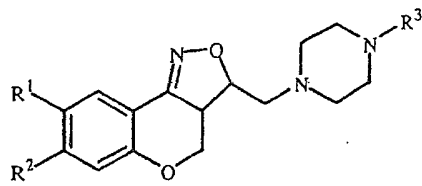
Tabulka 3A



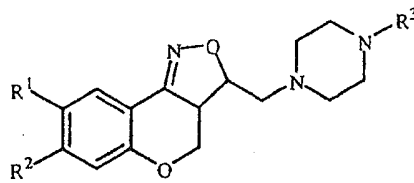
Slouč.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fyzik data
262	B1a/B1b	H	H		cis
264	B1a/B1b	H	H		cis
265	B1a/B1b	H	OCH <sub>3</sub>		cis; HCl(1:2)
267	B1a/B1b	H			cis
268	B1f	H	OH		cis
269	B1f	H			cis
270	B1f	H			cis



Slouč.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fyzik data
271	B1f	H			[3α(E),3a α]
273	B1f	H	O(C=O)CH <sub>3</sub>		cis
355	B1f	OCH <sub>3</sub>	O(C=O)CH <sub>3</sub>		B-cis
357	B1f	OCH <sub>3</sub>	O(C=O)CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
358	B1f	OCH <sub>3</sub>	O(C=O)CH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
359	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
360	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
361	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
362	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
363	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
364	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]

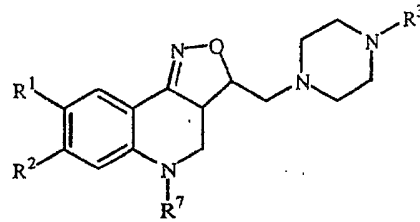


Slouč. Pr. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fyzik data
365	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
366	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
367	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
368	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
369	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
370	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
371	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
372	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]] HCl (1:2)
373	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
374	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
375	B1f	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]



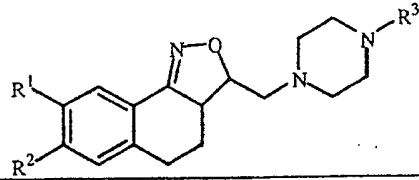
Slouč.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fyzik data
376	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
377	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]
378	B1f	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[B-[3α(E),3a α]]

Tabulka 3B



Slouč.	Př. č.	R <sup>7</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fyzik data
275	B5a	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		cis
274	B5a	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		cis
379	B1f	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
380	B1f	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		[3α(E),3a α]
272	B5a	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		cis
276	B5a	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		cis
381	B5a	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		cis
382	B5a	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>		
9	B2a	H	H	H		cis
10	B2b	C(=O)CH <sub>3</sub>	H	H		cis
266	B2b	CH <sub>3</sub>	H	H		cis

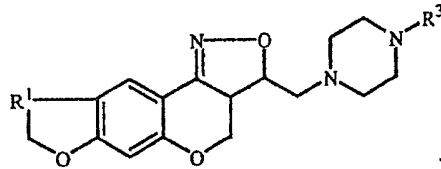
Tabulka 3C



Slouč.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Fyzik data
28	B16	H	OCH <sub>3</sub>		cis; HCl(1:2)

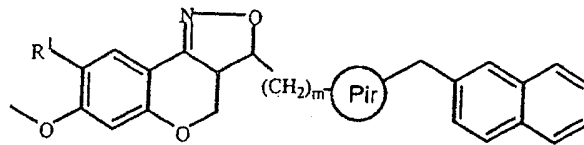
5

Tabulka 4



Slouč. nr.	Př. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	Fyzik data
277	B1a/B1b	O		cis; .HCl(1:2)
278	B1a/B1b	O		[3α(E),3a α]; .HCl(1:2)
279	B1a/B1b	CH <sub>2</sub>		[3α(E),3a α]

Tabulka 5



Slouč..	Př. č.	R <sup>1</sup>	m	Pir	Fyzik. data
280	B1a/B1b	H	2		trans
29	B17	OCH <sub>3</sub>	1		cis
281	B17	OCH <sub>3</sub>	1		cis
282	B17	OCH <sub>3</sub>	1		cis
283	B17	OCH <sub>3</sub>	1		cis

### C. Farmakologické příklady

Příklad C1: Vazebné experimenty pro podtypy  $\alpha_2$ -adrenergního receptoru a pro 5-HT transportér

#### Úvod

Interakce sloučeniny vzorce (I) s  $\alpha_2$ -receptory a h5-HT-transportéry se hodnotí v in vitro radioligandových vazebných pokusech. Obecně, nízké koncentrace radioaktivně značeného ligandu s vysokou vazebnou afinitou pro konkrétní receptor nebo transportér se inkubují se vzorkem tkáně bohaté na dané receptory nebo transportéry nebo s přípravkem buněk exprimujících klonované lidské receptory v pufovaném mediu. Během inkubace se radioaktivní ligand naváže na receptor nebo transportér. Když se dosáhne rovnováhy vazby, tak se radioaktivita navázaná na receptor separuje od nenavázané radioaktivity a odečte se aktivita navázaná na receptor nebo transportér. Interakce testovaných sloučenin

s receptorem se hodnotí v pokusech s kompetiční vazbou. Různé koncentrace testované sloučeniny se přidávají do inkubační směsi obsahující receptor nebo transportér a radioligand. Testovaná sloučenina se v závislosti na své vazebné afinitě a koncentraci váže na radioligand. Radioligand použitý pro vazbu na  $h\alpha_{2A}$ ,  $h\alpha_{2B}$  a  $h\alpha_{2C}$  receptor byl [ $^3H$ ]-rauwolscin a pro h5-HT transportér [ $^3H$ ]paroxetin.

#### Buněčná kultura a membránové přípravky

CHO buňky, stabilně transfektované cDNA pro lidské adrenergní  $-\alpha_{2A}$ ,  $-\alpha_{2B}$  nebo  $-\alpha_{2C}$  receptory se kultivovaly v Dulbeccově Modifikovaném Eaglově Mediu (DMEM)/živné směsi Ham's F12 (poměr 1:1) (Gibco, Gent-Belgium) doplněné 10% teplem inaktivovaným fetálním telecím sérem (Life Technologies, Merelbeke-Belgium) a antibiotiky (100 IU/ml penicilinu G, 100  $\mu$ g/ml streptomycin-sulfátu, 110  $\mu$ g/ml kyseliny pyrohroznové a 100  $\mu$ g/ml L-glutaminu). Jeden den před odběrem se buňky indukovaly 5 mM natrium-butyrate. Po dosažení 80-90% konfluency se buňky odebraly ve fosfátem pufovaném salinickém roztoku bez  $Ca^{2+}$  a  $Mg^{2+}$  a získaly se odstředěním při 1500 x g po dobu 10 min. Buňky se homogenizovaly v Tris-HCl 50 mM za použití Ultraturax homogenizačního přístroje a odstředily se během 10 minut při 23500 x g. Peleta se promyla jednou resuspendováním a rehomogenizací a finální peleta se resuspendovala v Tris-HCl, rozdělila se do 1 ml podílů a uskladnila se při  $-70^{\circ}C$ .

#### Vazebné pokusy pro podtypy $\alpha_2$ -adrenergních receptorů

Membrány se roztavily a rehomogenizovaly se v inkubačním pufru (glycylglycin 25 mM, pH 8,0). V celkovém objemu 500  $\mu$ l se 2-10  $\mu$ g proteinu inkubovalo s [ $^3H$ ]rauwolscinem (NET-722)

(New England Nuclear, USA) (konečná koncentrace 1 nM) s nebo bez kompetitoru po dobu 60 minut při 25°C a potom se provedla rychlá filtrace přes GF/B filtr za použití Filtermate 196 přístroje (Packard, Meriden, CT). Filtry se důkladně promyly ledově chladným promývacím pufrům (Tris-HCl 50 mM pH 7,4). Radioaktivita navázaná na filtr se určila spočítáním scintilací na Topcount (Packard, Meriden, CT) a výsledny se vyjádřily v pulzech za minutu (cpm). Nespecifická vazba se určila za přítomnosti 1  $\mu$ M oxymetazolinu pro  $\alpha_{2A}$ - a  $\alpha_{2B}$  receptory a 1 pM spiroxatrinu pro  $\alpha_{2c}$  receptory.

#### Vazebné pokusy pro 5-HT transportér

Lidské trombocytární membrány (Oceanix Biosciences Corporation, Hanover, MD, USA) se roztavily, naředily se v pufru (Tris-HCl 50 mM, 120 mM NaCl a 5 mM KCl) a rychle (max 3 s) se homogenizovaly v Ultraturrax homogenizačním přístroji. V celkovém objemu 250  $\mu$ l se 50-100  $\mu$ g proteinu inkubovalo s [<sup>3</sup>H]paroxetinem (NET-869) (New England Nuclear, USA) (konečná koncentrace 0,5 nM) s nebo bez kompetitoru po dobu 60 min při 25 °C. Inkubace se ukončila rychlou filtrací inkubační směsi přes GF/B filtry, předem zvlhčené 0,1% polyethyleaminem, za použití Filtermatel96 přístroje (Packard, Meriden, CT). Filtry se důkladně promyly ledově chladným pufrům a radioaktivita na filtrech se odečetla na Topcount kapalinovém scintilačním čítači (Packard, Meriden, CT). Data se vyjádřila jako cpm. Imipramin (v konečné koncentraci 1  $\mu$ M) se použil pro stanovení nespecifické vazby.

#### Analýza dat a výsledky

Data z testů za přítomnosti sloučeniny se vypočetla jako

procento celkové vazby změřené za absence testované sloučeniny. Automaticky se generovaly inhibiční křivky, znázorňující závislost celkové vazby na log hodnotě koncentrace testované sloučeniny, a sigmoidální inhibiční křivky se konstruovaly za použití lineární regrese. Hodnoty  $IC_{50}$  testovaných sloučenin se určily z jednotlivých křivek.

Všechny sloučeniny vzorce (I) produkovaly inhibici alespoň na  $h\alpha_{2A}$  místě (ale často také na  $h\alpha_{2B}$  a  $h\alpha_{2C}$  místech) a simultánně na 5-HT transportéru, kde tato inhibice byla více než 50% ( $pIC_{50}$ ) při koncentracích mezi  $10^{-6}$  M a  $10^{-9}$  M a byla závislá na koncentraci. Pro vybrané sloučeniny, které pokrývají většinu různých provedení vzorce (I), jsou výsledky testů in vitro uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6: Některé výsledky pokusů in vitro (hodnoty pIC<sub>50</sub>).  
n.d.: nebylo stanoveno.

Sloučenina č	hα <sub>2</sub> A	hα <sub>2</sub> B	hα <sub>2</sub> C	5HTT
1	8,20	8,49	8,96	8,29
3	8,63	8,59	8,73	7,79
8	8,34	8,14	7,92	7,75
9	7,99	8,33	6,97	8,80
14	6,37	6,19	6,58	6,44
15	7,90	7,84	7,94	7,77
16	8,27	8,21	8,17	8,43
21	8,79	7,73	8,98	8,92
24	7,86	8,41	8,54	8,26
26	6,28	6,99	6,61	6,17
27	8,39	8,22	8,81	7,74
28	8,11	7,74	7,15	8,36
29	6,33	6,66	6,72	8,26
31	6,10	6,20	6,00	6,30
32	7,90	7,84	7,94	7,77
41	7,80	8,30	7,90	8,50
43	6,99	7,19	6,86	7,80
45	7,24	7,15	7,36	7,16
47	6,18	6,35	6,07	7,30
48	7,88	8,24	8,36	6,90
54	7,72	7,42	7,44	7,38
65	7,88	7,74	8,29	8,29
72	7,33	6,75	7,18	8,16
76	7,14	7,05	7,60	8,80
79	6,00	6,00	6,00	6,00
81	6,00	6,00	6,00	6,84
90	6,71	6,00	7,04	6,52

97	6,00	6,00	6,00	6,45
110	7,16	6,95	7,46	7,52
125	7,25	6,85	7,46	7,87
127	6,85	6,91	7,59	7,20
129	7,91	8,01	8,17	8,55
143	7,11	7,60	7,63	7,62
154	7,27	7,39	7,06	7,05
157	7,87	7,28	7,13	7,48
181	6,55	6,11	6,49	7,63
185	6,84	7,11	7,53	7,90
195	8,34	8,80	8,68	8,70
196	7,84	8,44	8,09	8,41
199	8,92	9,00	8,78	7,89
201	8,36	8,49	8,34	8,12
217	8,78	8,21	7,85	7,27
218	6,74	6,88	5,90	6,34
220	8,12	7,85	7,36	7,18
224	6,96	7,66	7,13	7,31
226	6,85	7,09	6,96	8,08
233	8,33	8,20	7,94	7,36
234	8,57	8,88	8,41	7,71
237	9,11	8,90	8,93	7,94
238	8,56	8,62	8,59	8,07
239	9,31	8,62	9,54	7,85
241	7,78	8,13	8,20	7,01
242	9,49	9,44	8,97	7,95
243	8,27	7,77	8,29	6,75
244	8,42	8,13	8,87	6,90
246	7,55	7,90	7,86	7,50
250	8,40	8,17	8,48	7,09
251	8,43	8,31	8,26	6,89

253	8,24	7,94	7,98	6.60
257	7,52	8,37	8,65	7,46
260	8,61	8,21	8,59	7,22
265	8,46	7,68	7,56	7,83
266	7,84	7,80	7,45	8,88
267	8,49	7,90	8,55	8,30
268	9,00	8,26	8,05	8,24
271	8,41	7,86	7,37	8,53
272	6,50	7,57	6,87	8,32
273	8,11	7,68	7,51	7,88
277	8,61	8,10	7,77	6,97
278	8,49	8,14	8,16	6,61
279	8,45	8,03	8,24	7,45
280	7,04	6,35	6,42	8,09
281	7,05	7,19	7,31	7,25
282	7,66	7,26	7,64	8,06
283	7,00	7,33	7,13	8,89
285	6,22	6,24	6,44	6,59
291	6,07	6,00	6,00	6,00
296	6,12	6,39	6,14	6,06
300	6,46	6,03	6,20	6,14
304	7,71	7,23	7,19	7,41
309	7,30	n.d.	7,23	6,41
310	6,67	n.d.	7,19	6,06
312	8,08	n.d.	8,20	7,62
314	7,95	8,16	8,19	8,06
316	7,98	6,76	6,92	6,39
320	8,23	7,70	8,17	7,49
323	8,21	n.d.	8,02	7,82
329	7,70	7,56	7,74	7,48
332	8,35	n.d.	9,22	7,23
333	8,32	8,42	8,33	7,52

334	8,57	n.d.	8,64	7,58
337	7,68	n.d.	7,88	7,88
340	9,00	n.d.	8,42	7,64
341	8,44	n.d.	8,91	8,66
342	8,07	n.d.	9,79	7,76
343	8,63	n.d.	8,91	7,43
344	8,45	n.d.	8,68	8,00
346	8,65	n.d.	8,91	8,37
348	8,92	n.d.	8,88	7,75
350	8,39	n.d.	8,68	7,69
351	7,95	8,16	8,19	8,06
355	8,29	n.d.	8,15	7,87
358	8,83	n.d.	8,49	7,43
359	8,10	n.d.	8,46	7,35
361	7,90	n.d.	8,51	8,38
366	7,89	n.d.	8,48	7,94
379	7,56	7,71	7,39	7,46
380	7,78	8,35	7,99	7,63

Příklad C2: Určení antagonismu pro  $\alpha_2$  receptor a inhibice zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) in vivo

#### A. Medetomidinový test

Nástup a konec medetomidinem (0,10 mg/kg, i.v.) indukované ztráty vzpřimování se zaznamenával u samců Wiga krys, kteří byli na lačno přes noc (200-250 g). Intenzita ztráty vzpřimování se skórovala následujícím způsobem: 0 = normální chování, 1 = mírná ataxie, 2 = výraznější ataxie, 3 = ztráta vzpřimování na dobu < 5 min, 4 = ztráta vzpřimování na dobu > 5 min. Za standardních podmínek se podala testovaná sloučenina nebo rozpouštědlo (s.c. nebo p.o.) 1 hodinu před medetomidinem. Kriteria pro antagonismus indukovaný lékem byla: (1) antagonismus ztráty vzpřimování: trvání = 0 min

(1,4% falešně pozitivních kontrol; n = 74) (2) reverse ataxie: skóre < 2 (0% falešně pozitivních). Kriteria pro lékem lékem indukovanou potenciáci: ztráta vzpřimovacího reflexu na dobu delší než 120 min (0% falešně pozitivních). Centrálně působící antagonisté  $\alpha_2$ -adrenergního receptoru nebo činidla stimulující chování antagonizují ztrátu vzpřimování; sedativní sloučeniny mohou způsobit prodloužení účinku.

Byla provedena následující pozorování: nástup ztráty vzpřimování (min), konec ztráty vzpřimování (min) a intenzita ztráty vzpřimování (skóre 0-4). Pozorování byla provedena 1 hodinu po s.c. (roztoky) nebo p.o. (suspenze) podání, v příslušném pořadí. Počáteční dávka byla 10 mg/kg (Odkazy: Berger, U.V., Grzanna, R., Molliver, M.E., Exp. Neurol. 103, 111-115 (1989), Fuller, R.W., Perry, K.W., Molloy, B.B., Eur. J. Pharmacol. 33, 119-124 (1975) a Lassen, B.J., Psychopharmacol. 57, 151-153 (1978)).

#### B. pCA-test

Použily se samci Wiga krys (tělesná hmotnost: 200±20 g). Jednu hodinu po podání testované sloučeniny nebo rozpouštědla se roztok pCA injikoval podkožně (5 mg/kg; 10 ml/kg). 45 minut po pCA injekci se počítaly záškuby hlavy (HTW) a excitace (EXC) se skórovala v průběhu tří následných 5 minutových intervalů (začínajících v 45, 50 a 55 minutě po podání pCA. Skóre bylo určeno zkušeným pozorovatelem podle stupnice: 0 = nepřítomné nebo pochybné, 1 = přítomné, 2 = výrazné, 3 = maximální. Pro statistickou analýzu se záškuby hlavy pozorované během 15 minutové pozorovací doby sečetly. Pro jiný fenomén se použil medián tří 5-minutových intervalů.

Standardní pozorování se provedla 1 hodinu po s.c. nebo p.o. podání. Výchozí dávka byla obvykle 10 mg/kg. Dávky byly nejprve podány 2 zvířatům. Když obě zvířata jevila aktivitu alespoň v jednom pozorování, byla sloučenina považována za aktivní a testování se opakovalo při 4-krát nižší dávce. Když byla aktivita přítomná pouze u jednoho ze dvou zvířat, tak se provedl test na dalším zvířeti. Když byla u tohoto dalšího zvířete aktivita přítomná, tak se tato sloučenina také považovala za aktivní a testování se opakovalo při 4-krát nižší dávce. Ve všech dalších případech se sloučenina považovala za inaktivní při daném způsobu podání-dávce-době podání (Odkazy: Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Awouters, F., Schellekens, K.H.L., Megens, A.A.H.P., Meert, T.F.J. *Pharmacol. Exp. Therap.* 244, 685-693 (1988)).

#### Výsledky

Velké množství sloučenin podle předkládaného vynálezu vykazovalo centrální aktivitu (minimální efektivní dávku) jak v medetomidinovém testu, tak v pCA-testu, menší nebo rovnu 10 mg/kg.

#### Příklad C3: [<sup>35</sup>S]GTPγS vazebný test

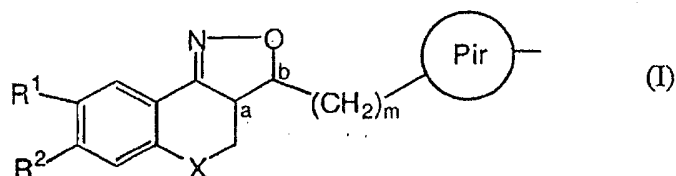
Membrány CHO buněčné linie exprimující  $\alpha_{2A}$  adrenoceptor se roztavily a rehomogenizovaly se v 20 mM HEPES pufru. Inkubační medium obsahovalo: 20 mM HEPES pufr, pH 7,5, 1  $\mu$ M GDP, 3 mM  $MgCl_2$ , 100 mM NaCl, 0,25 nM [<sup>35</sup>S]GTPγS a 10  $\mu$ g proteinu na jakmu 96-jamkové plotny. Antagonisté a referenční agonista noradrenalin (3  $\mu$ M) se přidaly 20 minut před [<sup>35</sup>S]GTPγS. Inkubace (20 minut, 37°C) se ukončila rychlou filtrací přes GF/B filtry a vazba se kvantifikovala kapalinovou scintilací.

## Výsledky

Žádná ze sloučenin podle předkládaného vynálezu hodnocené v GTP $\gamma$ S vazebném testu nevykazovala významné zvýšení vazby [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S na h $\alpha_{2A}$  receptor do 10  $\mu$ M. Všechny sloučeniny hodnocené v testu byly schopné inhibovat noradrenalinem-indukované zvýšení vazby [<sup>35</sup>S]GTP $\gamma$ S, což ukazuje jejich antagonistické chování na tomto receptoru.

# P a t e n t o v é n á r o k y

## 1. Sloučenina obecného vzorce (I)



její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami nebo bazemi, její stereochemicky isomerické formy a N-oxidové formy, kde:

X je  $\text{CH}_2$ ,  $\text{N-R}^7$ , S nebo O;

$\text{R}^7$  je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, fenyl, fenylalkyl, alkylkarbonyl, alkyloxykarbonyl a mono- a dialkylaminokarbonyl, kde fenylové a alkylové skupiny jsou volitelně substituované jedním nebo více halogenovými atomy;

$\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, kyano, halogen,  $\text{OSO}_2\text{H}$ ,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ , fenyl, fenylalkyl, alkyloxy, alkyloxyalkyloxy, alkyloxyalkyloxyalkyloxy, tetrahydrofuranyloxy, alkylkarbonyloxy, alkylthio, alkyloxyalkylkarbonyloxy, pyridinylkarbonyloxy, alkylkarbonyloxyalkyloxy, alkyloxykarbonyloxy, alkenyloxy, alkenylkarbonyloxy a mono- a dialkylaminoalkyloxy, kde alkylové a arylové radikály jsou volitelně substituované jedním nebo více hydroxy skupinami nebo halogenovými atomy nebo amino skupinami; nebo

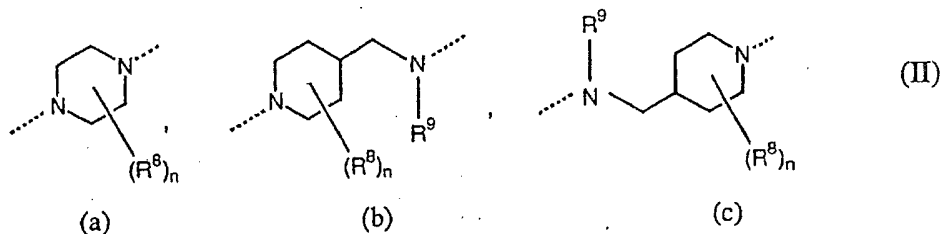
$\text{R}^1$  a  $\text{R}^2$  mohou dohromady tvořit bivalentní radikál  $-\text{R}^1-\text{R}^2-$  vybraný ze skupiny zahrnující  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  a  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ;

a a b jsou centra asymetrie;

$(\text{CH}_2)_m$  je přímý uhlovodíkový řetězec tvořený m atomy

uhlíku, kde  $m$  je celé číslo od 1 do 4;

Pir je volitelně substituovaný radikál vzorce (IIa), (IIB) nebo (IIC)



kde:

každý  $R^8$  je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, amino, nitro, kyan, halogen a alkyl;

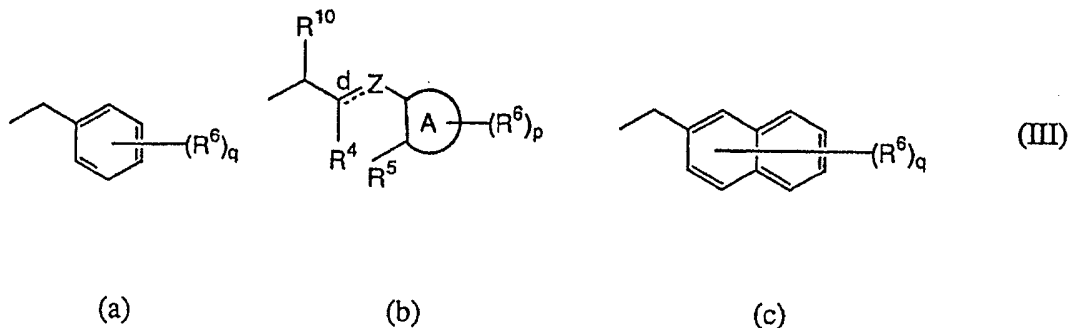
$n$  je celé číslo od 1 do 5;

$R^9$  je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl a formyl;

a

$R^3$  je volitelně substituovaný aromatický homocyklický nebo heterocyklický kruhový systém dohromady s volitelně substituovaným a částečně nebo zcela hydrogenovaný uhlovodíkový řetězec délky 1 až 6 atomů, kde uvedený kruhový systém je navázán na Pir radikál a může obsahovat jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, N a S.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde  $R^3$  je radikál vzorce (IIIa), (IIIb) a (IIIc)



kde:

$d$  je jednoduchá vazba, když  $Z$  je bivalentní radikál vybraný ze skupiny zahrnující  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})-$ ,

-CH(alkyl)-, -O-, -S-, -S(=O), -NH- a -SH-; nebo d je dvojná vazba a Z je trivalentní radikál vzorce =CH- nebo =C(alkyl)-;

A je 5-nebo 6-členný aromatický homocyklický nebo heterocyklický kruh vybraný ze skupiny zahrnující fenyl, pyranyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, isothiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, furanyl, oxadiazolyl a isoxazolyl;

p je celé číslo od 0 do 4;

q je celé číslo od 0 do 7;

R<sup>4</sup> je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, fenyl, bifenyl, naftyl, halogen a kyan, kde alkylové a arylové radikály jsou volitelně substituované jedním nebo více hydroxy skupinami nebo halogenovými atomy nebo amino skupinami;

R<sup>5</sup> je stejný jako R<sup>4</sup>; nebo

R<sup>4</sup> a R<sup>5</sup> mohou dohromady tvořit bivalentní radikál -R<sup>4</sup>-R<sup>5</sup>- vybraný ze skupiny zahrnující -CH<sub>2</sub>-, =CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -O-, -NH-, N-, -S-, -CH<sub>2</sub>N(-alkyl)-, -CH=N-, -CH<sub>2</sub>O- a -OCH<sub>2</sub>-;

každý R<sup>6</sup> je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující vodík, hydroxy, amino, nitro, kyan, halogen, karboxyl, alkyl, fenyl, alkyloxy, fenyloxy, alkylkarbonyloxy, alkyloxykarbonyl, alkylthio, mono- a dialkylamino, alkylkarbonylamino, mono- a dialkylaminokarbonyl, mono- a dialkylaminokarbonyloxy, mono- a dialkylaminoalkyloxy, kde alkylové a arylové radikály jsou volitelně substituované jedním nebo více hydroxy skupinami nebo halogenovými atomy nebo amino skupinami; nebo

dva sousední radikály R<sup>6</sup> mohou tvořit bivalentní radikál -R<sup>6</sup>-R<sup>6</sup>- vybraný ze skupiny zahrnující -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-C(=O)-, -O-CH<sub>2</sub>-O-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=N-, -CH=CH-N=CH-, -CH=N-CH=CH-, -N=CH-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)- a -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; a

$R^{10}$  je vybrán ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, fenylalkyl a fenyl.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde  $X=O$  nebo  $NH$ ;  $R^1$  a  $R^2$  jsou oba alkyloxy;  $m = 1$ ;  $Pir$  je radikál vzorce (IIa), kde  $R^8$  je vodík a  $n = 4$ ;  $R^3$  je radikál vzorce (IIIb), kde  $Z$  je  $=CH-$ ,  $d$  je dvojná vazba,  $A$  je fenylový kruh,  $R^4$  je alkyl a  $R^{10}$  je vodík.

4. Sloučenina podle jakéhokoliv z nároků 1-3 pro použití jako léčivo.

5. Sloučenina, která je degradována in vivo za vzniku sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1-3.

6. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a jako aktivní složku terapeuticky účinné množství sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1 - 3 nebo sloučeniny podle nároku 5.

7. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 6 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje smísení sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1-3 nebo sloučeniny podle nároku 5 a farmaceuticky přijatelného nosiče.

8. Použití sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1 - 3 nebo sloučeniny podle nároku 5 pro výrobu léčiva pro léčbu deprese, úzkosti a poruch tělesné hmotnosti.

9. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a jako aktivní složku terapeuticky účinné množství sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1-3 nebo sloučeniny podle nároku 5 a jednu nebo více dalších sloučenin vybraných ze skupiny

zahrnující antidepresiva, anxiolytika a antipsychotika.

10. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 9 pro výrobu léčiva pro zlepšení účinnosti a/nebo nástupu účinku při léčbě deprese, úzkosti nebo poruch tělesné hmotnosti.

11. Použití sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1-3 nebo sloučeniny podle nároku 5 pro výrobu léku pro léčbu deprese, úzkosti nebo poruch tělesné hmotnosti, kde uvedená léčba zahrnuje simultánní nebo sekvenční podání sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1-3 nebo sloučeniny podle nároku 5 a jedné nebo více dalších sloučenin vybraných ze skupiny zahrnující antidepresiva, anxiolytika a antipsychotika.

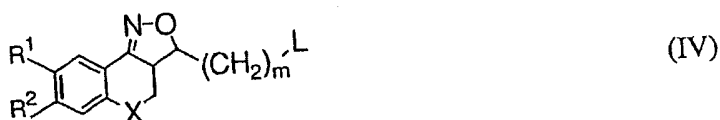
12. Použití jedné nebo více sloučenin vybraných ze skupiny zahrnující antidepresiva, anxiolytika a antipsychotika pro výrobu léčiva pro léčbu deprese, úzkosti nebo poruch tělesné hmotnosti, kde uvedená léčba zahrnuje simultánní nebo sekvenční podání jedné nebo více dalších sloučenin vybraných ze skupiny zahrnující antidepresiva, anxiolytika a antipsychotika a sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1-3 nebo sloučeniny podle nároku 5.

13. Použití farmaceutického prostředku podle nároku 9 pro zlepšení účinnosti a/nebo nástupu účinku při léčbě deprese, úzkosti nebo poruch tělesné hmotnosti.

14. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje smísení sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1-3 nebo sloučeniny podle nároku 5 a sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující antidepresiva, anxiolytika a antipsychotika a farmaceuticky přijatelného nosiče.

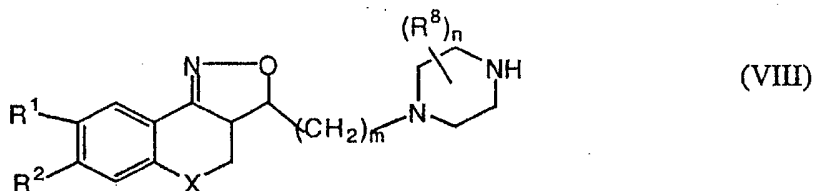
15. Způsob přípravy sloučeniny podle jakéhokoliv z nároků 1 - 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje reakci sloučeniny vzorce (IV) se sloučeninou vzorce (V) nebo vzorce (VII).

16. Sloučenina obecného vzorce (IV)



kde  $R^1$ ,  $R^2$ , X a  $m$  jsou definovány ve vzorci (I) a L je odštěpitelná skupina, s vyloučením kyseliny 3,3a,4,5-tetrahydronafto[1,2-c]isoxazol-3-octové.

17. Sloučenina obecného vzorce (VIII)



kde  $R^1$ ,  $R^2$ , X,  $m$ ,  $R^8$  a  $n$  jsou stejné, jak jsou definovány pro vzorec (I).

18. Sloučenina podle nároku 16, kde L je vybrán ze skupiny zahrnující  $OSO_2C_6H_4(CH_3)$ ,  $OSO_2CH_3$ , Cl, Br a I.