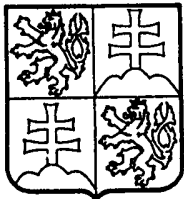


ČESKÁ A SLOVENSKÁ  
FEDERATIVNÍ  
REPUBLIKA  
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD  
PRO VYNÁLEZY

# ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU (12)

(22) 11.06.91  
(32) 11.06.90  
(31) 90/536107  
(33) US  
(40) 15.01.92

(21) 01786-91.S

(13) A3

5(51) C 07 H 15/252,  
A 61 K 31/335,  
31/71

(71) IAF Biochem International, Inc., Quebec, CA

(72) Attardo Giorgio, Quebec, CA  
Belleau Bernard, Quebec, CA  
Xu Yao Chang, Quebec, CA  
Lavallee Jean-Francois, Quebec, CA  
Rej Rabindra N., Quebec, CA

(54) Heterocyklické anthracyklinonové a anthracyklinové analogy

(57) Heterocyklické antracyklinonové a antracyklinové deriváty, které jsou užitečné při léčení rakoviny a nádorů, jako je například rakovina prsu, leukemie, rakovina plic, rakovina žaludku, rakovina vaječníku, renální rakovina, rakovina CNS a melanom. Jsou popsány také farmaceutické prostředky a způsoby přípravy těchto sloučenin.

037430	13. VIII 91	ÚŘAD PRO VYŇÁLEZY A OBJEVY	Přil. 1
--------	-------------	----------------------------------	---------

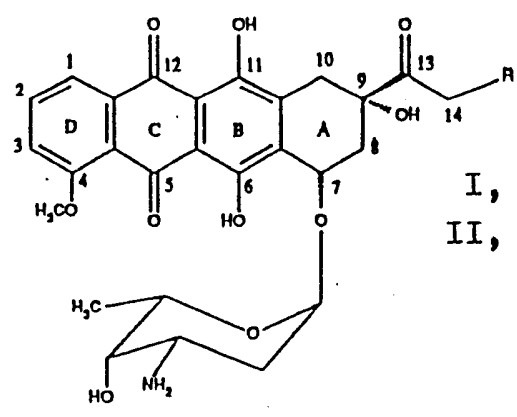
Heterocyklické antracyklinonové a antracyklinové analogy

Oblast techniky

Tento vynález se týká zlepšených antracyklinových derivátů, způsobu přípravy těchto derivátů a jejich meziproduktů, farmaceutických prostředků obsahujících tyto deriváty a použití těchto derivátů jako protinádorových činidel u savců. Tento vynález se konkrétně týká 8-heteroantracyklinových derivátů.

Dosavadní stav techniky

Antracyklinová antibiotika včetně doxorubicinu a daunorubicinu jsou důležitými chemoterapeutickými činidly při léčení širokého spektra nádorových stavů. Zatímco daunorubicin vzorce I je klinicky používán hlavně proti akutní leukemii dětí a dospělých, doxorubicin vzorce II, známý také jako adriamycin, má ze všech chemoterapeutických činidel nejširší spektrum protinádorové účinnosti [Weiss R. B., Sarosy G., Clagett-Carr K., Russo M. a Leyland-Jones B.: Chemother. Pharmacol. 18, 185 až 197 (1986), Arcamone F.; Doxorubicin, Academic Press, New York 1980.].

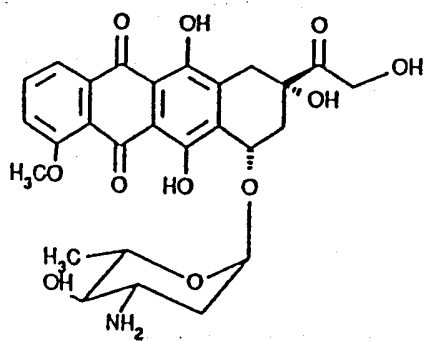


I, daunorubicin, R = H  
 II, doxorubicin, R = OH

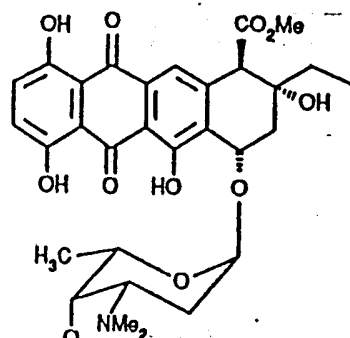
Užitečnost známých antracyklinových antibiotik je snižována tím, že dávkování je omezeno vzhledem k toxicitě, jako

je například myelosuprese (Crooke S. K.: Anthracyclines; Current Status and New Developments, Academic Press, New York 1980.) a kardiotoxicita (Olson R. D. a spol.: Proc. Natl. Acad. Sci., USA 85, 3585 až 3589 (1988) a odkazy tam uvedené.), a také vzhledem k resistenci léčených nádorů (Mimnaugh E. G. a spol.: Cancer Research 49, 8 až 15 (1989), McGrath T a spol.: Biochemical Pharmacology 38, 497 až 501 (1989).). Vzhledem k prokázaným účinnostem známých antracyklinů při léčení rakoviny bylo vynaloženo úsilí vyvinout antracyklinová analoga buď se zlepšeným terapeutickým indexem nebo se sníženou zkříženou resistencí.

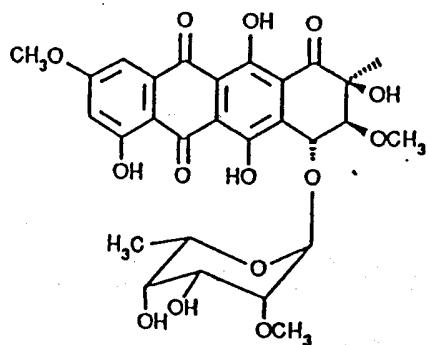
Biosyntézou (ze streptomyces) nebo polosyntetickou modifikací známých přírodních antracyklinových antibiotik (Arcamone F.: Doxorubicin, Academic Press, New York 1980, Thomson R. H.: Naturally Occuring Quinones III: Recent Advances, Chapman and Hall, New York 1987, Anthracyclines: Current Status and New Developments, Academic Press, New York 1980, Brown J. R. a Iman S. H.: Recent Studies on Doxorubicin and its Analogues, Prog. Med. Chem. 21, 170 až 236 (1984), Brown J. R.: Adriamycin and Related Anthracycline Antibiotics, Prog. Med. Chem. 15, 125 až 164 (1978).) bylo získáno několik tisíc antracyklinových derivátů. Většina známých antracyklinů vykazuje dva typy strukturních rozdílů: i) substituce aglykonového tetracyklinového kruhového systému a ii) struktura a počet glykosidů připojených na atom uhlíku C-7 nebo C-10 (doxorubicinové číslování). Některé příklady strukturní rozmanitosti antracyklinových antibiotik jsou uvedeny na obrázku 1.



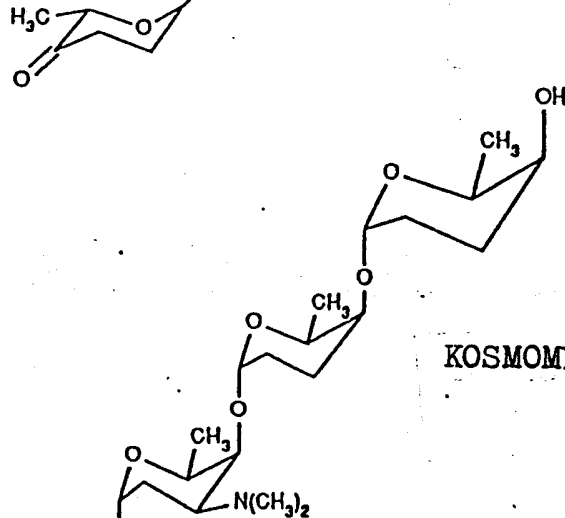
EPIRUBICIN



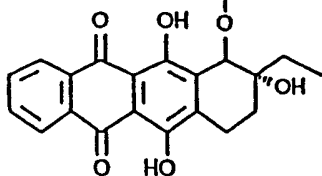
AKLACINOMYCIN A



STEFFIMYCIN B

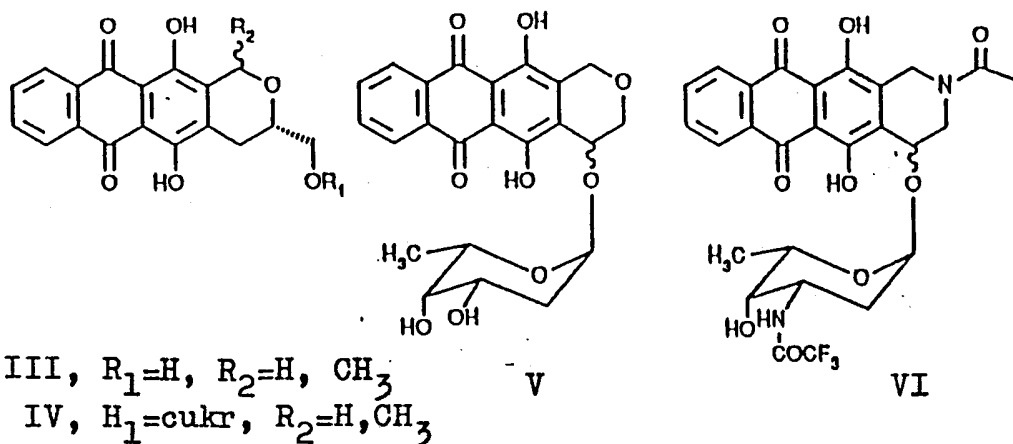


KOSMOMYCIN A

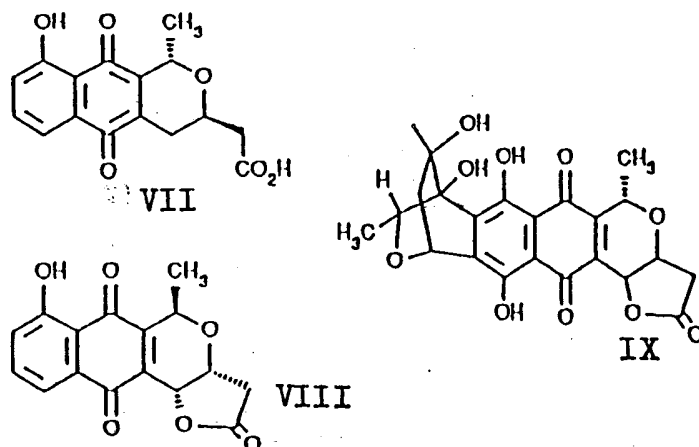


Obrázek 1

Na rozdíl od velkého počtu derivátů, které byly získány na základě těchto dvou druhů strukturních modifikací, jenom málo úsilí bylo věnováno syntéze a biologickému vyhodnocování heteroantracyklinových derivátů s heteroatomem v kruhu A. Některé 9-oxa-heteroantracykliny (III až V) byly připraveny Kochem a spol., ale jejich protinádorová účinnost nebyla významná (Heterocycles 26(2), 341 až 345 (1987), Heterocycles 26(4), 879 až 882 (1987)). Mitscher a spol. zjistili, že N-(trifluoracetyl)-4-demethoxy-9-azadaunorubicin (VI) nemá vůbec žádnou protinádorovou aktivitu (J. Med. Chem. 29(7), 1277 až 1281 (1986)).



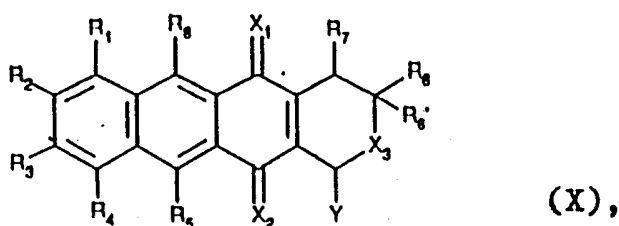
Pyranonaftochinony, jako je například nanaomycin A (VII) a kalafungin (VIII), se vyskytují v přírodě. Tyto látky vykazují silnou protibakteriální a fungicidní aktivitu (Moore H. W. a Czerniak R.: Medicinal Research Reviews 1(3), 249 až 280 (1981) a odkazy tam uvedené.). Bylo popsáno, že granaticin (IX) vykazuje protinádorovou účinnost (Chang C. J., Floss H. G., Soong P. a Chang C. T.: J. Antibiot. 28, 156 (1975)).



### Podstata vynálezu

Tento vynález se týká heteroantracyklinů, které se strukturně odlišují od sloučenin známých z literatury povahou kruhu A antracyklinonového systému. Konkrétně se sloučeniny podle tohoto vynálezu strukturně odlišují od sloučenin známých z odborné literatury tím, že v poloze 8 v kruhu A antracyklinonu mají heteroatom. Tato strukturně jiná třída sloučenin vykazuje terapeutickou aktivitu, zvláště protirakovinovou a protinádorovou aktivitu, tyto sloučeniny jsou účinné proti některým nádorovým buňkám resistantním na adriamycin a mohou také vykazovat menší myelosupresi.

Podle jednoho aspektu tohoto vynálezu se získávají sloučeniny obecného vzorce X



v němž

$X_1$  a  $X_2$  znamenají nezávisle na sobě skupinu vybranou ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry, skupiny  $C=N(R)$ , kde R znamená skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, acylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku a alkylaminové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku,

$X_3$  znamená atom kyslíku, atom síry, skupinu  $SO$ , skupinu  $SO_2$ , skupinu  $NO$  nebo skupinu  $NR$ , kde R znamená acylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, arylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, halogenacylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku nebo atom vodíku,

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  a  $R_8$  znamenají skupinu, která je nezávisle na sobě vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku,

hydroxylové skupiny, alkylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, alkoxylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se třemi až osmi atomy uhlíku, tosylové skupiny, triflátové skupiny, trifluoracetátové skupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, kyanové skupiny, acylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, arylacylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, aminoalkylaminoalkoholové skupiny obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ , v němž  $n$  a  $m$  nezávisle na sobě znamenají číslo od 1 do čtyř, aminoalkylaminoalkylhalogenové skupiny obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{X}$ , v němž  $n$  a  $m$  nezávisle na sobě znamenají číslo od 1 do čtyř a  $X$  znamená atom halogenu, aminové skupiny, která může být nesubstituována nebo může nést jeden nebo dva substituenty, kterými mohou být alkylová skupina s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se třemi až osmi atomy uhlíku, acylová skupina, trifluoracylová skupina, aralkylová skupina nebo arylová skupina, alkenylová skupina s jedním až osmi atomy uhlíku nebo alkinylová skupina s jedním až osmi atomy uhlíku, halogenalkylnitrosoureidové skupiny obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CO})\text{N}(\text{NO})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{X}$ , v němž  $n$  znamená číslo od nuly do čtyř a  $X$  znamená atom halogenu, thiolové skupiny a skupiny obecného vzorce  $-\text{O}-\text{C}(\text{R})=\text{O}$ , v němž  $\text{R}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu nebo arylovou skupinu,

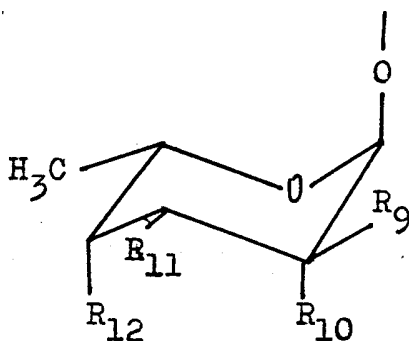
$\text{R}_6$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{R})=\text{O}$  nebo jeho ketál s dioxolanem nebo dioxanem, kde  $\text{R}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu, aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- nebo disubstituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku,

acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou nebo arylovou skupinou, přirozeně se vyskytující aminovou kyselinu, například alanin, arginin, cystein, glycin, leucin, lysin, methionin a podobné, nebo syntetickou aminovou kyselinu,  $R_G$  může znamenat také skupinu obecného vzorce  $-C(R)(Oalkyl \text{ s jedním až pěti atomy uhlíku})_2$ , kde R znamená jak shora uvedeno, skupinu obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , kde R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, arylovou skupinu a aralkylovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $-CH_2C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu a aminovou skupinu, které buď není substituována nebo je mono- nebo di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou,

$R'_G$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, atom halogenu, aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, thiolovou skupinu, kyanovou skupinu, sulfidovou skupinu, acylovou skupinu obecného vzorce  $-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu, aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- či di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou, přirozeně se vyskytující aminokyselinu, například alanin, arginin, cystein, glycin,

leucin, lysin, methionin a podobné, nebo syntetickou aminokyselinu, skupinu obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu a alkenylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku,

Y a  $R_7$  znamenají nezávisle na sobě skupinám která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, atomu halogenu, hydroxylové skupiny, alkoxy skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, alkylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, acetylenylové skupiny se dvěma až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se třemi až osmi atomy uhlíku, alkenylové skupiny se dvěma až šestnácti atomy uhlíku, kyanové skupiny, skupiny obecného vzorce  $-O-C(R)=O$ , v němž R znamená skupinu alkylovou s jedním až šestnácti atomy uhlíku, atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu a arylovou skupinu, acylové skupiny obecného vzorce  $-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, thiolovou skupinu, thioalkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu, aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je substituována jedním nebo dvěma substituenty, přirozeně se vyskytující aminokyselinu jak shora uvedeno nebo syntetickou aminokyselinu, skupiny obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku a cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, mono nebo oligosacharidů obvykle přítomných v jiných antracyklinech, například jeden nebo dva cukry, které jsou vybrány ze skupiny sestávající z rhodosaminu, cinerulose-B, L-cinerulose, D-cinerulose, cinerulose-A, amicetose, aculose, rednose, rhodinosy a 2-deoxyfukose, a sacharidu obecného vzorce



v němž

R<sub>9</sub> a R<sub>10</sub> nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, atomu halogenu, hydroxylové skupiny, acetoxy skupiny, alkoxy skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, alkylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se třemi až osmi atomy uhlíku a thiolové skupiny,

R<sub>11</sub> znamená aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- nebo disubstituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou, přírodní aminokyselinu, například alanin, arginin, cystein, glycin, leucin, lysin, methionin a podobné, syntetickou aminokyselinu, mono nebo dibenzylovanou aminovou skupinu, acylovanou aminovou skupinu, trifluoracylovanou aminovou skupinu, morfolinovou skupinu, kyanovou skupinou substituovanou morfolinovou skupinu, mono-, di-, tri- nebo tetra-methoxy substituovanou morfolinovou skupinu, mono-, di-, tri- nebo tetra-acetoxy skupinou substituovanou morfolinovou skupinu, hydroxylovou skupinu, atom vodíku, atom halogenu, acetoxy skupinu, alkoxylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, thiolovou skupinu, sulfidovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR})_2$ , v němž R znamená alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, acylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se sedmi až šestnácti atomy uhlíku a n znamená číslo od nuly do pěti, respektive chloralkylnitrosoureidovou skupinu obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CO})\text{N}(\text{NO})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Cl}$ , v němž n znamená číslo od nuly do čtyř,

$R_{12}$  znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo její tetrahydropyranylether (-OTHP), atom halogenu, mono- nebo di-sacharidy obvykle přítomné v jiných antracyklinech, jako jsou například ty, které byly shora uvedeny pro  $R_7$ , aminovou skupinu, mono- nebo di-alkyl-aminovou skupinu, kde každá alkylová skupina znamená skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, alkoxykupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, benzoát, který buď není substituován nebo je substituován nitroskupinou, například p-nitrobenzoát, acetoxykupinu, trifluoracetoxykupinu a chloralkyl-nitrosoureidoskupinu jak shora uvedeno pro  $R_{11}$ .

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce X jsou ty sloučeniny, v nichž

$X_1$  a  $X_2$  znamenají nezávisle na sobě skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry a skupiny NH,

$X_3$  znamená atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu  $SO_2$ , skupinu NH a skupinu NO,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  a  $R_8$  znamenají nezávisle na sobě skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, alkoxylové skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, tosylové skupiny, triflátové skupiny, atomu fluoru, atomu chloru, aminoalkylaminoalkoholové skupiny obecného vzorce  $NH(CH_2)_nNH(CH_2)_mOH$ , v němž n a m nezávisle na sobě znamenají číslo jedna až tři, aminoalkylaminoalkylchloridové skupiny obecného vzorce  $NH(CH_2)_nNH(CH_2)_mCl$ , v němž n a m nezávisle na sobě znamenají čísla od jedné do tří, aminové skupiny, chloralkylnitrosoureidové skupiny obecného vzorce  $NH(CO)N(NO)(CH_2)_nCH_2Cl$ , v němž n znamená číslo od nuly do čtyř a skupiny obecného vzorce  $-O-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku a arylovou skupinu,

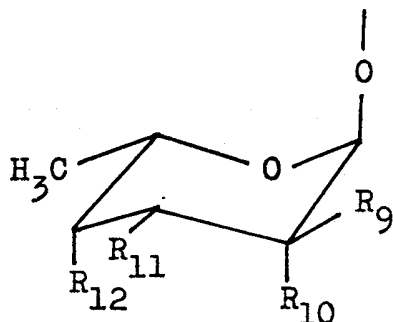
$R_6$  znamená skupinu alkylovou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, atom vodíku, acylovou skupinu obecného vzorce  $-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s

jedním až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu a aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- či di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou,  $R_6$  dále znamená skupinu obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu, nebo skupinu obecného vzorce  $-CH_2C(OR)=O$ , v němž R znamená skupinu vybranou ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jedním až osmi atomy uhlíku a aminové skupiny, která buď není substituována nebo je mono- či di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou,

$R'_6$  znamená atom vodíku, atom fluoru, aminovou skupinu, alkoxy skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, sulfidovou skupinu, acylovou skupinu obecného vzorce  $-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu, aminovou skupinu nebo skupinu kyanovou, skupinu obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, arylovou skupinu, alkenylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku,

Y a  $R_7$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu halogenu, atomu vodíku, hydroxylové skupiny, alkoxy skupiny s jedním až osmi atomy uhlíku, acetylenylové skupiny se dvěma až osmi atomy uhlíku, alkenylové skupiny se dvěma až osmi atomy uhlíku, kyanové skupiny, skupiny obecného vzorce  $-O-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, acylové skupiny obecného vzorce  $-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, thiolovou skupinu, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou

skupinu nebo aminovou skupinu, skupiny obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku nebo sacharid obecného vzorce



v němž

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, atomu fluoru, atomu chloru a hydroxylové skupiny,

$R_{11}$  znamená aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- či di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou, morfolinovou skupinu, kyanovou skupinu substituovanou morfolinovou skupinou, mono-, di-, tri- nebo tetra-methoxylovou skupinou substituovanou morfolinovou skupinou, hydroxylovou skupinu, mono- nebo di-alkylovanou aminovou skupinu s jedním až 16 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce  $NH(CH_2)_nCH(OR)_2$ , v němž R znamená alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se sedmi až dvanácti atomy uhlíku a n znamená číslo od jedné do pěti, chloroalkylnitrosoureidoskupinu obecného vzorce  $NH(CO)N(NO)(CH_2)_nCH_2Cl$ , v němž n znamená číslo od nuly do čtyř, a nebo atom fluoru, a

$R_{12}$  znamená hydroxylovou skupinu nebo její tetrahydro-pyranyleter, atom halogenu, mono- nebo oligosacharid obvykle přítomný v jiných antracyklinech, například jeden nebo více cukrů, jako je například rhodosamin, cinerulosa-B, L-cinerulosa, D-cinerulosa, cinerulosa A, amictosa, aculosa, rednosa, rhodinos, 2-deoxyfukosa, daunosamin a trifluoracetyl-daunosamin, aminovou skupinu, mono- nebo di-methylaminovou skupinu,

alkoxyskupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, benzoát, p-nitrobenzoát, acetoxyskupinu a trifluoracetoxyskupinu.

Výhodnějšími sloučeninami obecného vzorce X jsou ty sloučeniny, v nichž

$X_1$  a  $X_2$  znamenají nezávisle na sobě skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu kyslíku a skupiny NH,

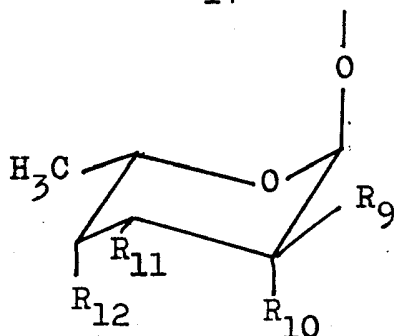
$X_3$  znamená atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu NH nebo skupinu NO,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  a  $R_8$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, methoxyskupiny, aminoethylaminoethanolové skupiny, aminoethylaminoethylchloridové skupiny, chloralkylnitrosoureidoskupiny obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CO})\text{N}(\text{NO}) \cdot (\text{CH}_2)_n \text{CH}_2\text{Cl}$ , v němž n znamená číslo od nuly do dvou, aminové skupiny a atomu fluoru,

$R_6$  znamená alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, acylovou skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{R})=\text{O}$ , v němž R znamená methylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, acyloxymethylovou skupinu a aminovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{OR})=\text{O}$ , v němž R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OR})=\text{O}$ , v němž R znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

$R'_6$  znamená atom vodíku, atom fluoru, aminovou skupinu, methoxyskupinu, acylovou skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{R})=\text{O}$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, aminovou skupinu, respektive kyanovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{OR})=\text{O}$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo alkenylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

Y a  $R_7$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, atomu halogenu, hydroxylové skupiny, methoxyskupiny, kyanové skupiny, acetátové skupiny, acetylové skupiny a sacharidu obecného vzorce



v němž

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku a atomu fluoru,

$R_{11}$  znamená aminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu, morfolinovou skupinu, kyanovou skupinou substituovanou morfolinovou skupinu, mono-, di-, tri- nebo tetra-methoxy-substituovanou morfolinovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $NH(CH_2)_nCH(OR)_2$ , v němž R znamená alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, acylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo aroylovou skupinu se sedmi až osmi atomy uhlíku a n znamená číslo, od dvou do pěti, chloralkylnitrosoureidoskupinu obecného vzorce  $NH(CO)N(NO)(CH_2)_nCH_2Cl$ , kde n znamená číslo od nuly do čtyř, a hydroxylovou skupinu a

$R_{12}$  znamená hydroxylovou skupinu, její tetrahydropyranylether, benzoát, p-nitrobenzoát, aminovou skupinu nebo atom fluoru.

Ještě výhodnější sloučeniny obecného vzorce X jsou ty sloučeniny, v nichž

$X_1$  i  $X_2$  znamená atom kyslíku,

$X_3$  znamená atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu NH nebo skupinu NO,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  i  $R_4$  znamená atom vodíku,

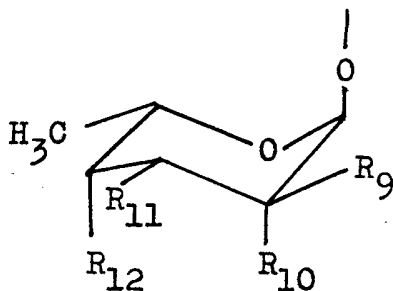
$R_5$  a  $R_8$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, aminové skupiny a aminoethylaminoethanolové skupiny,

$R_6$  znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, acylovou skupinu obecného vzorce  $-C(R)=O$  nebo její dioxolan- nebo dioxan-ketál, v němž R znamená methylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu nebo aminovou

skupinu, skupinu obecného vzorce  $C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo skupinu obecného vzorce  $-CH_2C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$R'_6$  znamená atom vodíku, atom fluoru, aminovou skupinu, kyanovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

Y a  $R_7$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, atomu bromu, atomu chloru, kyanové skupiny, acetátové skupiny, acetylové skupiny a sacharidu obecného vzorce



v němž

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo atom fluoru,

$R_{11}$  znamená aminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu, morfolinovou skupinu, kyanovou skupinou substituovanou morfolinovou skupinu, mono-, di-, tri- nebo tetra-methoxylovou skupinou substituovanou morfolinovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $NH(CH_2)_nCH(OR)_2$ , v němž R znamená methylovou skupinu, acylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu a n znamená číslo od tří do pěti, nebo chloralkylnitrosoureidoskupinu obecného vzorce  $NH(CO)N(NO). (CH_2)_nCH_2Cl$ , kde n znamená číslo od nuly do čtyř, a

$R_{12}$  znamená hydroxylovou skupinu, benzoát nebo p-nitrobenzoát.

Pojem "alkylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená skupiný s přímým nebo rozvětveným řetězcem s až šestnácti atomy uhlíku, například methylovou skupinu, ethylovou,

propylovou, isopropylovou, butylovou, terc.butylovou, isobutylovou, pentylovou, hexylovou, isohexylovou, heptylovou, 4,4-dimethylpentylovou, oktylovou, 2,2,4-trimethylpentylovou, nonylovou, decylovou, undecylovou, dodecylovou, jejich různě rozvětvené isomery a také takové skupiny, které obsahují jeden nebo více halogenových substituentů, jako je například atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu nebo trifluormethylová skupina, alkoxy substituentů, arylových substituentů, alkylarylsubstituentů, halogenarylových substituentů, cykloalkylových substituentů nebo alkylcykloalkylových substituentů.

Pojem "cykloalkylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, například cyklopropylovou, cyklobutylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cyklopentylmethylovou, cyklohexylmethylovou, cyklohexylethylovou, cykloheptylovou a cyklooktylovou skupinu.

Pojem "arylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená monocyklickou nebo bicyklickou aromatickou skupinu obsahující od šesti do deseti atomů uhlíku v kruhové části, jako je například fenylová, naftylová, substituovaná fenylová nebo substituovaná naftylová skupina, kde substituentem buď na fenylové nebo na naftylové skupině může být například alkylová skupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, atom halogenu, alkoxy skupina s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo nitroskupina.

Pojem "atom halogenu" tak, jak je zde používán, znamená atom chloru, atom bromu, atom fluoru nebo atom jodu.

Pojem "aralkylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená shora uvedenou alkylovou skupinu s arylovým substituentem, jako je například benzylová, p-nitrobenzylová, fenetylová, difenylmethylová a trifenylmethylová skupina.

Pojem "arylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená skupinu obecného vzorce  $-COAr$ , kde Ar znamená "arylovou skupinu" jak shora uvedeno.

Pojem "alkoxy skupina" nebo "aralkoxy skupina" tak, jak je zde používán, znamená kteroukoliv ze shora uvedených alkylových a aralkylových skupin, které jsou navázány na atom kyslíku.

Pojem "alkoxyalkylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená jakoukoliv alkylovou skupinu shora uvedenou, která je navázána na alkoxy skupinu shora uvedenou, například methoxymethylovou skupinu.

Pojem "aryloxyalkylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená jakoukoliv alkylovou skupinu shora uvedenou napojenou na arylovou skupinu shora uvedenou atomem kyslíku, například fenoxymethylovou skupinu.

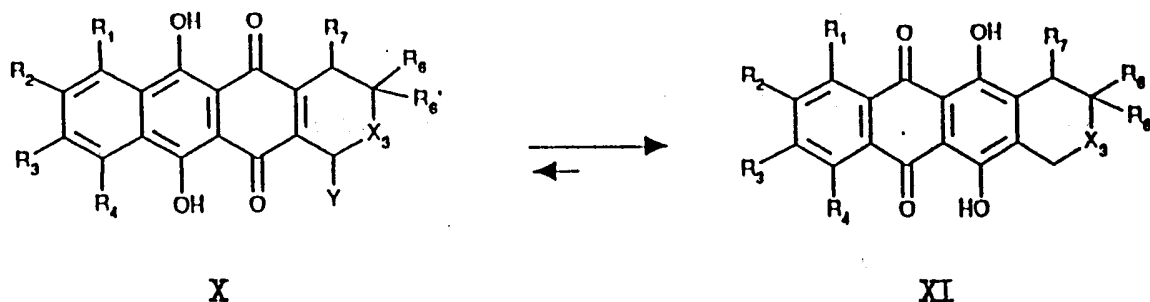
Pojem "aralkoxyalkylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená aralkylovou skupinu shora uvedenou napojenou na alkylovou skupinu shora uvedenou prostřednictvím atomu kyslíku, například benzyloxymethylovou skupinu.

Pojem "acyloxyalkylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená acylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku napojenou na alkylovou skupinu shora uvedenou prostřednictvím atomu kyslíku, například acetoxymethylovou skupinu.

Pojem "hydroxyalkylová skupina" tak, jak je zde používán, znamená alkylovou skupinu jak shora uvedeno navázanou na hydroxylovou skupinu, například hydroxymethylovou skupinu.

Odborníkům je zřejmé, že v případě, že  $R_5$  i  $R_8$  znamená hydroxylovou skupinu a  $X_1$  i  $X_2$  znamená atom kyslíku, pak sloučeniny obecného vzorce X existují ve formě termodynamicky

výhodných tautomerů obecného vzorce XI. Sloučeniny obecného vzorce XI spadají tedy do rozsahu tohoto vynálezu.

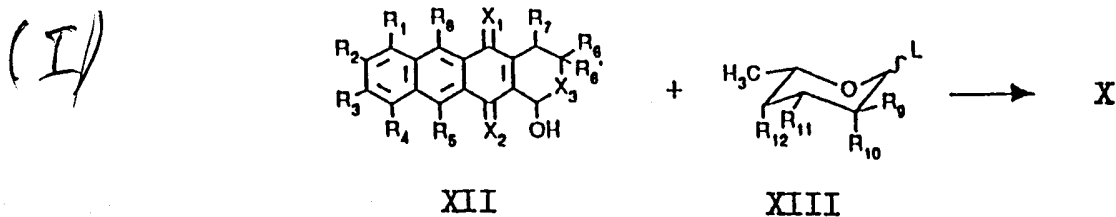


( $X_1=X_2=O$  a  $R_5=R_8=OH$ )

Tento vynález se týká také všech možných isomerů a jejich směsí včetně diastereoisomerních směsí a racemických směsí vzniklých díky možným kombinacím R a S stereochemických center na atomech uhlíku C-7, C-9 a C-10 a rovněž na všech chirálních centrech v cukerném zbytku.

Tento vynález obsahuje také nové sloučeniny, které byly připraveny jako meziprodukty nebo prekursory sloučenin obecných vzorců X a XI. Tyto meziprodukty jsou zde dále popsány ve spojení s přípravou sloučenin obecných vzorců X a XI.

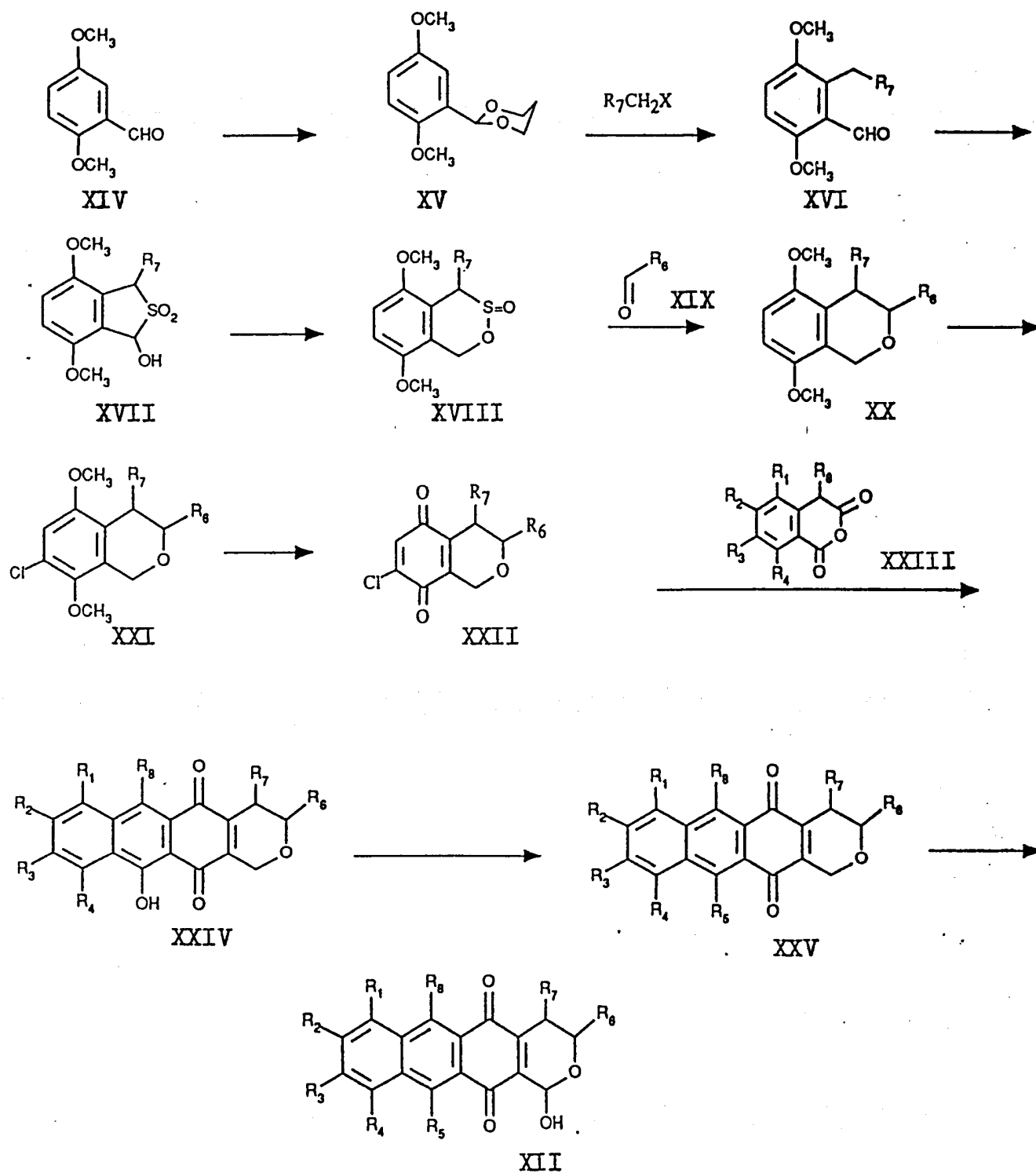
Sloučeniny obecného vzorce X se mohou připravovat postupem, který je ilustrován v reakčním chematu I.



Heteroanticykliny obecného vzorce X, v němž Y znamená sacharid, se nejlépe připravují podle reakčního schématu I.

Aglykon obecného vzorce XII, v němž  $R_1$  až  $R_8$  znamenají jak shora uvedeno, se nechá zreagovat s cukerným derivátem obecného vzorce XIII, v němž  $R_9$  až  $R_{12}$  znamenají jak shora uvedeno a L znamená nahraditelný atom nebo nahraditelnou skupinu. Mezi vhodné skupiny L patří atom halogenu, například atom jodu, bromu nebo chloru, nesubstituované nebo substituované benzoylové skupiny, jako je například p-nitrobenzoylová skupina, a skupiny obecného vzorce -OR nebo -SR, kde R znamená nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinu, například alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, jako je například methylová, ethylová nebo butylová skupina, nebo R znamená nesubstituovanou nebo substituovanou acylovou skupinu, jako je například acylová skupina s jedním až šestnácti atomy uhlíku, jako je například acetylová skupina, a nebo R znamená nesubstituovanou nebo substituovanou arylovou skupinu. Takové cukry se získávají derivatizací známých sacharidů z rodiny antracyklinových antibiotik, které jsou dostupné z komerčních nebo přírodních zdrojů [viz například Monneret C., Martini A., Pais M.: Carbohydrate Research 166, 59 až 70 (1987) a odkazy tam uvedené, Acton E. M., Tong G. L., Mosher C. W. a Wolgemuth R. L.: J. Med. Chem. 27, 638 až 645 (1984) a odkazy tam uvedené, Arcamone F.: Cancer Research 45, 5995 až 5999 (1985) a odkazy tam uvedené.] .

Aglykon obecného vzorce XII se nechá zreagovat s příslušným cukerným derivátem obecného vzorce XIII typicky ve slučitelném rozpouštědle, jako je například methylenchlorid, s použitím Lewisových kyselin, jako je například chlorid titaničitý, chlorid cíničitý nebo trimethylsilyltrifluormethansulfonát. Odborníkům z antracyklinové chemie je také známo, že skupinou, která odchází z cukerného zbytku, je halogen, a že v takovém případě lze použít Koenigs-Knorrovy glykosylace nebo její modifikace. Způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce XII, v němž  $X_1$ ,  $X_2$  i  $X_3$  znamenají atom kyslíku a  $R'_6$  znamená atom vodíku, jsou ilustrovány v reakčním schématu II.



Reakční schema II

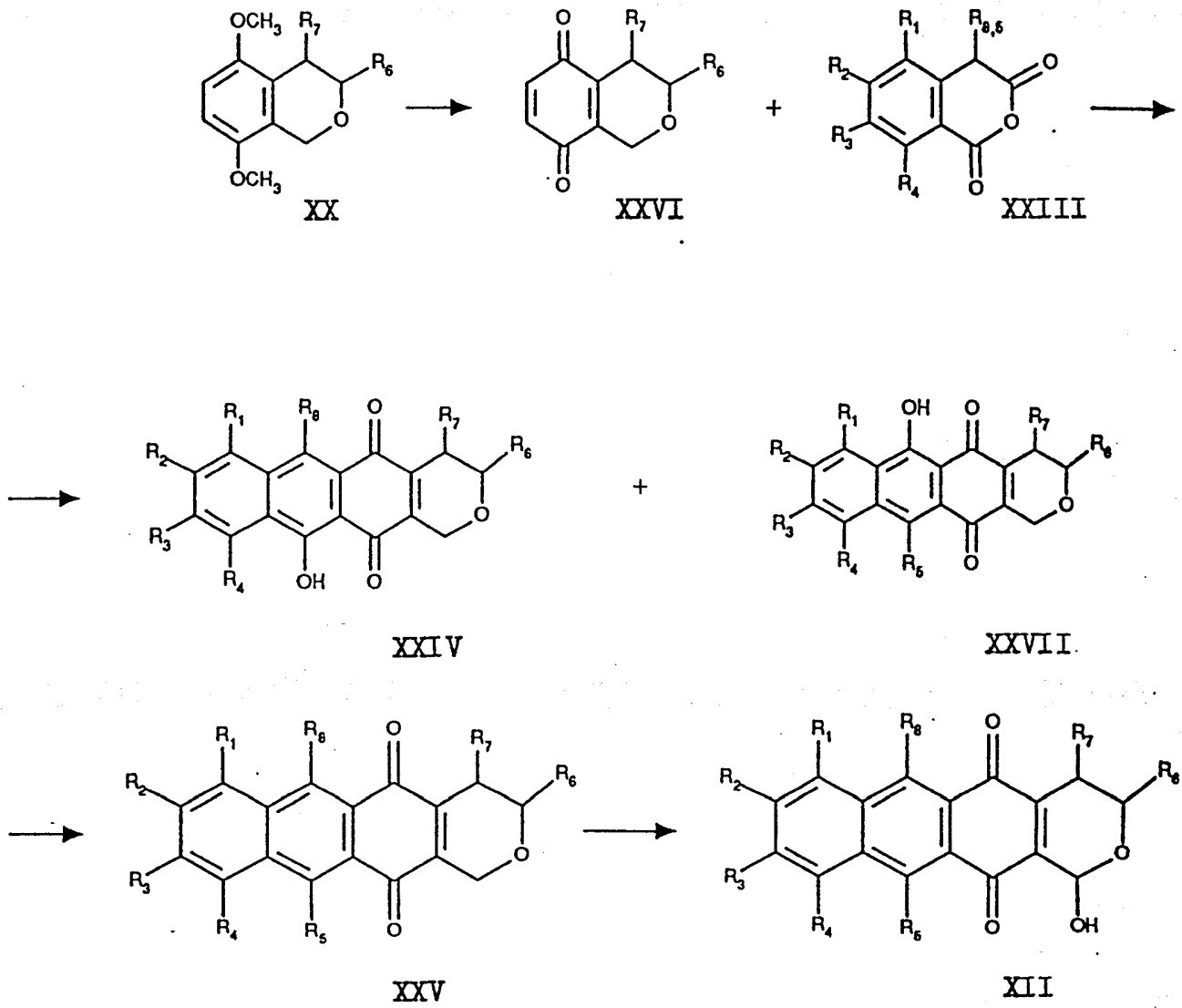
Podle reakčního schématu II se trimethylenacetál dimethoxybenzaldehydu (XV) může připravit tak, že se 2,5-dimethoxybenzaldehyd (XIV) nechá zreagovat varem pod zpětným chladičem s 1,3-propandiolem v benzenu nebo v jiném vhodném rozpouštědle za přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako je například kyselina p-toluensulfonová. Trimethylenacetál XV se pak může nechat zreagovat s alkyllithiem, jako je například butyllithium. Lithná sůl reaguje s příslušným alkyhalogenidem obecného vzorce  $R_7CH_2X$ , v němž X znamená atom halogenu a  $R_7$  znamená jak shora uvedeno, je však nutné zachovávat slučitelné reakční podmínky. V případě, že  $R_7$  není slučitelné, lze provést záměnu funkčních skupin v pozdějším stupni způsobem známými odborníkům pracujících v oblasti organické syntézy.

Následující vodně-kyselé zpracování může vést k příslušnému 2,5-dimethoxy-6-alkylbenzaldehydu, jako je například XVI; při fotochemickém ozáření meziprojektu (jako je například XVI) v roztoku oxidu siřičitého v arylovém rozpouštědle, jako je například benzen, se získá dihydrothiofen-2,2-dioxid vzorce XVII, který se pak může nechat zreagovat s hydridoboritanem. Následným kyselým zpracováním lze získat  $\delta$ -sultin obecného vzorce XVIII. Tento meziprojekt se pak může zkondenzovat cyklokondenzací s příslušně funkcionalizovaným aldehydem obecného vzorce XIX za vzniku dimethoxyisochromanových meziprojektů obecného vzorce XX. Tyto meziprojektu obecného vzorce XX se pak dále chlorují chlornanem, jako je například terc.butylchlornan, za vzniku sloučenin obecného vzorce XXI. Oxidativní demethylace sloučenin obecného vzorce XXI adekvátním oxidačním činidlem, jako je například dusičnan amoceričitý, může poskytovat chlorpyranochinony obecného vzorce XXII. Tyto chinony se pak mohou nechat zkondenzovat s příslušně funkcionalizovanými anhydridy kyseliny homoftalové, jako je například sloučenina obecného vzorce XXIII, za vzniku pyranonchinových tetracyklických derivátů obecného vzorce XXIV. Volný fenol se pak chrání za vzniku tetracyklické sloučeniny obecného vzorce XXV. Tetracyklický derivát XXV se potom

bromuje bromičným činidlem uvoľňujúcim voľné radikály, ako je napríklad N-bromosukcinimid, v prítomnosti iniciátora, ako je napríklad ultrafialové svetlo, a v chlorovanom rozpouštedle, ako je napríklad tetrachlormethan. Výsledné nestále bromidy sa pak môžu nechať zreagovať priamo s vodne-eterickým rozpouštedlom za vzniku pyranotetracyklických aglykonů obecného vzorca XII. Aglykony obecného vzorca XII lze pak ďalej prevádzať na rôzne štruktúry syntetickými spôsobmi, ktoré jsou dobre známe odborníkum pracujúcim v syntéze antracyklinů. Jakékoli zmeny funkčných skupin alebo odstraňování chránicích skupin se s výhodou provádí za neutrálních nebo bazických podmínek v tomto stupni nebo v pozdějších stupních této syntézy, podle toho, co je výhodné.

Jiná možnost přípravy sloučenin obecného vzorca XII je ilustrována v reakčním schématu III. Podle tohoto schématu se dimethoxyisochromanové meziprodukty, jako je například sloučenina obecného vzorca XX, mohou přímo oxidativně demetylovat oxidačním činidlem, jako je například dusičnan amoceričitý, v systému polárního rozpouštedla, jako je například acetonitril ve vodě. Výsledné pyranochinony obecného vzorca XXVI se pak zkondenzují s příslušně funkcionalizovanými anhydridy kyseliny homoftalové obecného vzorca XXIII v aprotickém rozpouštedle za bazické katalýzy, s výhodou lithium-diisopropylamidu nebo hydridu sodného. Tetracyklický derivát obecného vzorca XXVII se oddělí od sloučeniny obecného vzorca XXIV. Volný fenol se pak chrání za vzniku sloučeniny obecného vzorca XXV. Shora popsáná bromace a solvolýza poskytuje aglykony obecného vzorca XII.

Výhodné postupy přípravy sloučenin obecného vzorca XII jsou ilustrovány v reakčním schématu IV. Při postupu a podle reakčního schématu IV se lithná sůl, která se získá reakcí dioxanacetálu 2,5-dimethoxybenzaldehydu (XV) s alkylolithiem, nechá zreagovat s epoxidem obecného vzorca XXXI, popřípadě v přítomnosti Lewisovy kyseliny, jako je například etherát fluoridu boritého. Získá se tak adukt



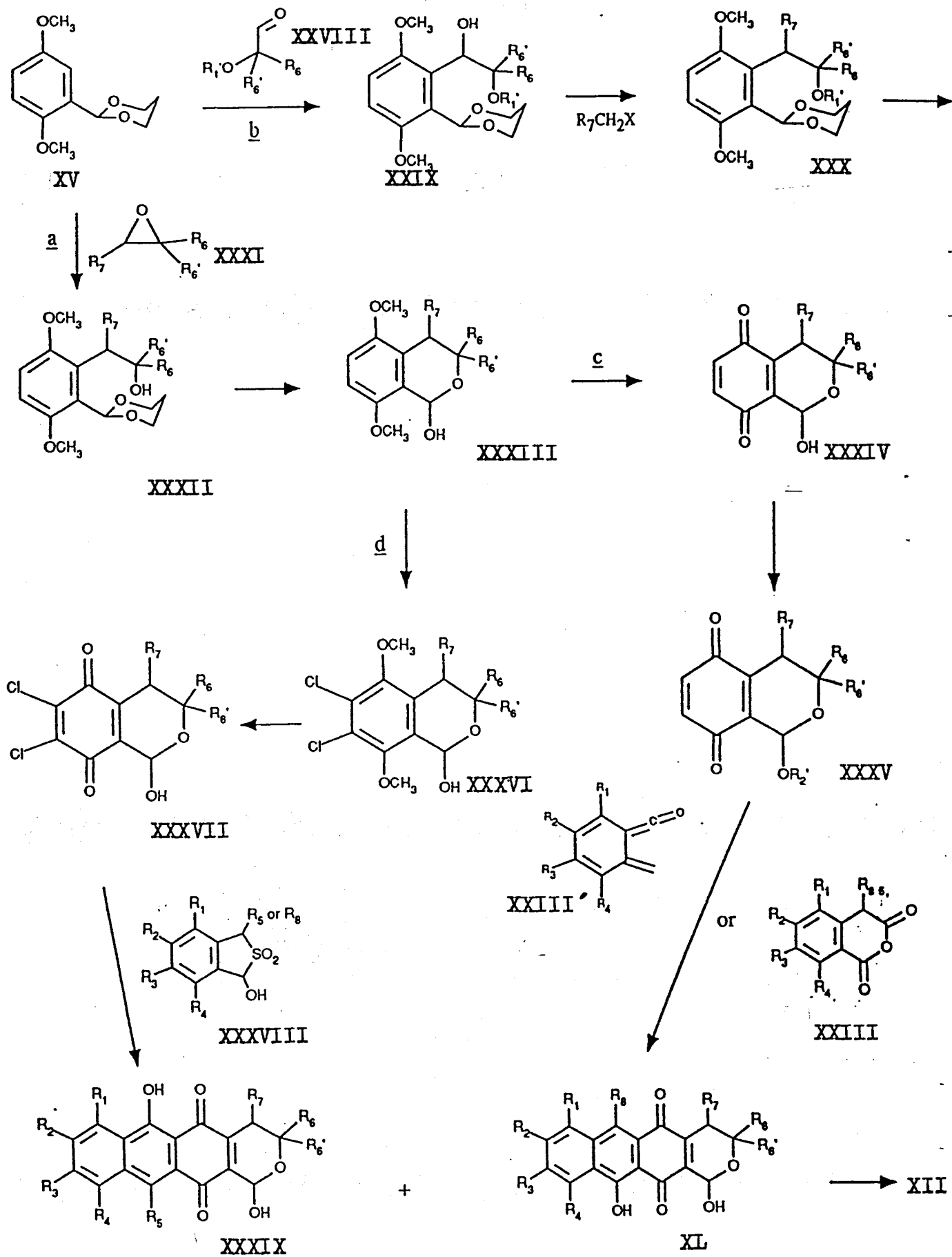
Reakční schéma III

obecného vzorce XXXII.

Cesta b na schematu IV představuje alternativní způsob přípravy aduktu XXXII. Adicí aldehydu obecného vzorce XXVIII na lithnou sůl dioxanacetátu 2,5-dimethoxybenzaldehydu (XV) se získá adukt obecného vzorce XXIX.  $R_1'$  v aldehydu obecného vzorce XXVIII znamená chránicí skupinu, mezi které patří (ale není na ně omezena) methoxymethylová skupina, methoxyethylová skupina, methylová skupina, benzylová skupina, tritylová skupina, terc.butyldimethylsilylová skupina, terc.butyldifenylsilylová skupina nebo jiné skupiny s výhodou používané při chránění alkoholů v organické syntéze. Hydroxylová skupina v obecném vzorci XXIX se může převést na rozmanité funkční skupiny obvyklými způsoby, které jsou zřejmé odborníkům z oblasti organické syntézy. Sloučeniny obecného vzorce XXX lze tedy získat po odstranění chránicí skupiny chráněného sekundárního alkoholu známými způsoby. Výsledkem je žádaným způsobem substituovaný adukt dioxanacetátu benzaldehydu obecného vzorce XXXII.

Adukt obecného vzorce XXXII se pak za přítomnosti mírné vodné kyseliny cyklizuje na 1-hydroxyisochroman obecného vzorce XXXIII.

Tetracyklické aglykony XXXIX a XL se mohou připravit postupem c podle reakčního schematu IV. Pyranochinony obecného vzorce XXXIV se připraví oxidací isochromanů obecného vzorce XXXIII takovým činidlem, jako je například oxid stříbrný nebo dusičnan amoceričitý. Chinony obecného vzorce XXXV, v němž je hydroxylová skupina chráněna skupinou  $R_2'$ , která je vybrána z (ale nikoliv omezena jenom na tyto) methylové, ethylové, methoxymethylové, methoxyethylové, trimethylsilylové, terc.butyldimethylsilylové, terc.butyldifenylsilylové, benzylové, p-nitrobenzylové a tritylové skupiny, se pak mohou přidat buď k anhydridu kyseliny homoftalové obecného vzorce XXIII za přítomnosti silné báze nebo k benzomonoketenu obecného vzorce XXIII' za podmínek IČ ozařování (Krohn K. a spol.: Lie-



Reakční schema IV

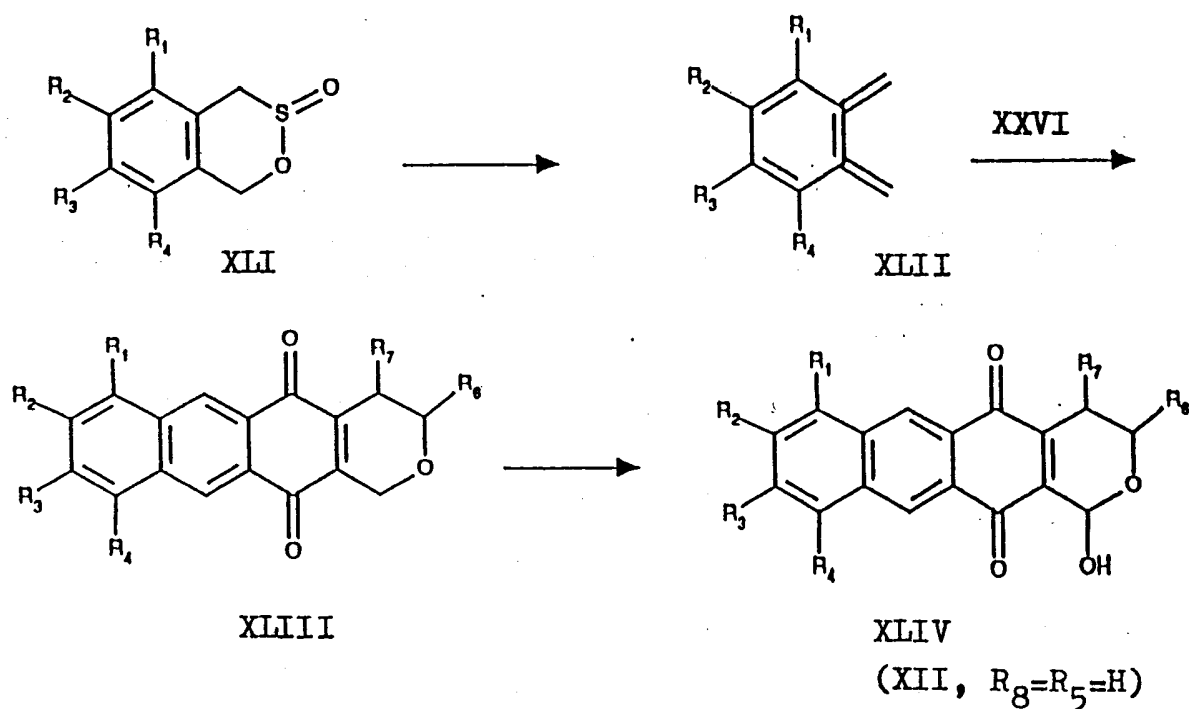
big's Ann. Chem. 943 až 948 (1988).). Po odstranění chránicí skupiny se tak získají aglykony obecných vzorců XXXIX a XL.

Tetracyklické aglykony obecného vzorce XXXIX a XL se mohou připravovat také postupem d z isochromanu obecného vzorce XXXIII, který po dvojnásobné chloraci takovým činidlem, jako je například terc.butylchlornan, poskytuje isochromany obecného vzorce XXXVI. Následující oxidací oxidačním činidlem, jako je například dusičnan amoceričitý, poskytuje bischlorpyranochinony obecného vzorce XXXVII. Adicí těchto chinonů na o-chinodimethany, generované termolyticky z benzosulfonů, jako je například benzosulfon obecného vzorce XXXVIII, se získají tetracyklické aglykony obecných vzorců XXXIX a XL. Sloučeniny obecného vzorce XII jsou pak dostupné z těchto aglykonů záměnou fenolové skupiny jinou funkční skupinou.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce XII, v němž  $R_8$  i  $R_5$  znamená atom vodíku, je ilustrován v reakčním schematu V.

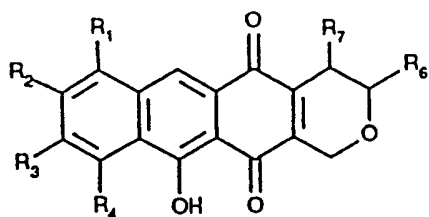
Při postupu podle reakčního schematu V dochází k cykloadiční reakci mezi o-chinodimethanovým reaktivním meziproduktem obecného vzorce XLII, který lze generovat zahříváním prekursoru, jako je například  $\delta$ -sultin obecného vzorce XLI (přípraveného způsobem, který je popsán u sloučeniny obecného vzorce XVIII v reakčním schematu II), a pyranochinonem, jako je například sloučenina obecného vzorce XXVI. Po zpracování se silikagelem se tak získají pyranochinonové struktury, jako je například struktura obecného vzorce XLIII. Bromací a solvolýzou shora popsaným postupem pro meziprodukt obecného vzorce XXIII se získají pyranochinonové aglykony bez substituentů na kruhu C, jako je například sloučenina obecného vzorce XLIV.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce X, v němž  $R_5$  i  $R_8$  znamenají hydroxylovou skupinu, které tautomerně

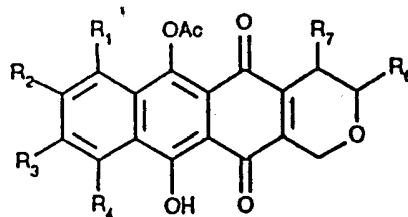


Reakční schema V

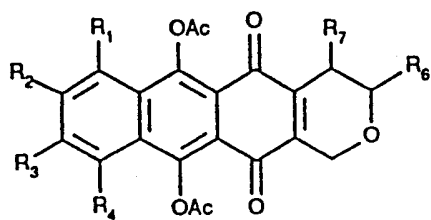
přecházejí na sloučeniny obecného vzorce XI, je ilustrován v reakčním schématu VI. Při postupu podle reakčního schématu VI se reakcí pyranochinonových derivátů, jako jsou sloučeniny obecného vzorce XLV, připravené způsobem shora popsaným pro sloučeninu obecného vzorce XXIV, s octanem olovičitým v ledové kyselině octové mohou získat acetoxylované pyranochinony obecného vzorce XLVI. Tyto se mohou acetylovat reakcí s kyselinou octovou nebo s chloridem kyseliny octové v přítomnosti báze, jako je například pyridin. Výsledné tetracyklické meziprodukty obecného vzorce XLVII se mohou bromovat a solvolyzovat. Získají se tak diacetoxy-pyranochinon-aglykonové struktury obecného vzorce XLVIII. Glykosidace pak poskytne bisacetoxy-pyranochinonové glykosidy obecného vzorce XLIX. Alkalickým odstraněním acetylových skupin bisacetoxy-pyranochinonových glykosidů obecného vzorce XLIX se získají glykosidy obecného vzorce L, které by existovaly s výhodou v tautomerní formě ilustrované strukturou obecného vzorce XI.



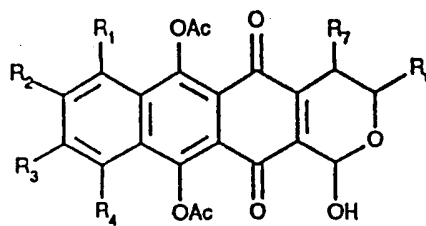
XLV (XXIV,  $R_8=H$ )



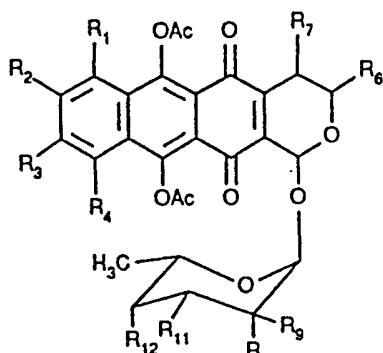
XLVI



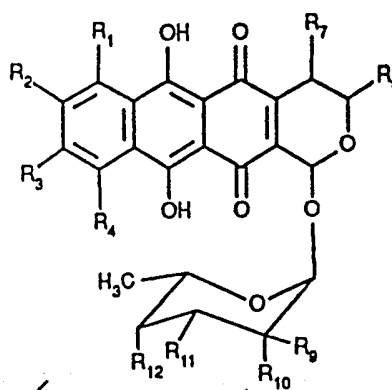
XLVII



XLVIII

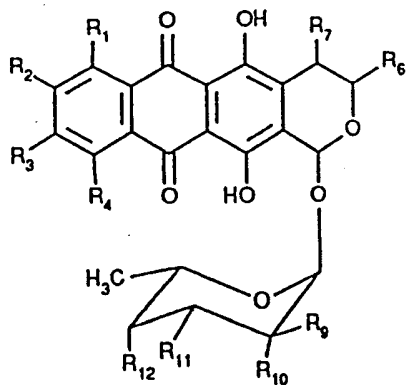


XLIX



I

(X,  $R_5=R_8=OH$ )

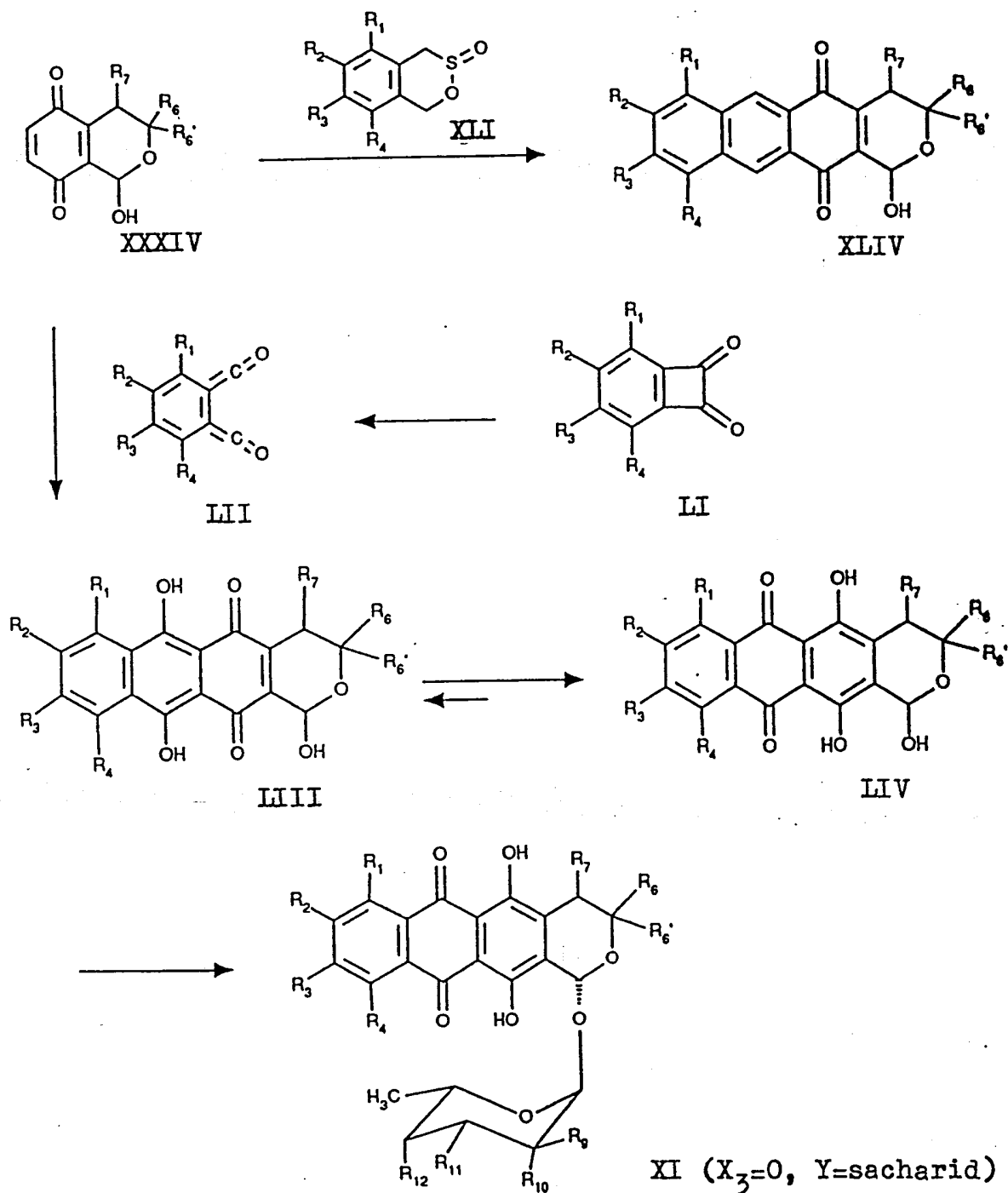


XI ( $R'_6=H$ , Y=sacharid,  $X_3=O$ )

Reakční schema VI

Výhodný postup přípravy sloučenin obecného vzorce XI a XLIV je ilustrován v reakčním schématu VII. Podle tohoto reakčního schématu se pyranochinony, jako je sloučenina obecného vzorce XXXIV, mohou přidat k o-chinodimethanům (které se získají termolýzou  $\delta$ -sultinu obecného vzorce XLI jak shora popsáno v reakčním schématu V). Přímou se tak získají pyranocantrachinonové aglykony obecného vzorce XLIV. Cykloadiční reakce bisbenzoketenového derivátu obecného vzorce LII [s výhodou získaného z benzocyklobutanionů obecného vzorce LI způsobem popsaným Krohnem: Liebigs Ann. Chem. 943 až 948 (1988).] v přítomnosti sloučeniny obecného vzorce XXXIV působením ultrafialového záření může poskytnout tetracyklické deriváty obecného vzorce LIII, které tautomerií přejdou na výhodnější strukturu obecného vzorce LIV. Glykosidací aglykonů obecného vzorce LIV jak shora popsáno v reakčním schématu I se mohou získat glykosidy obecného vzorce XI.

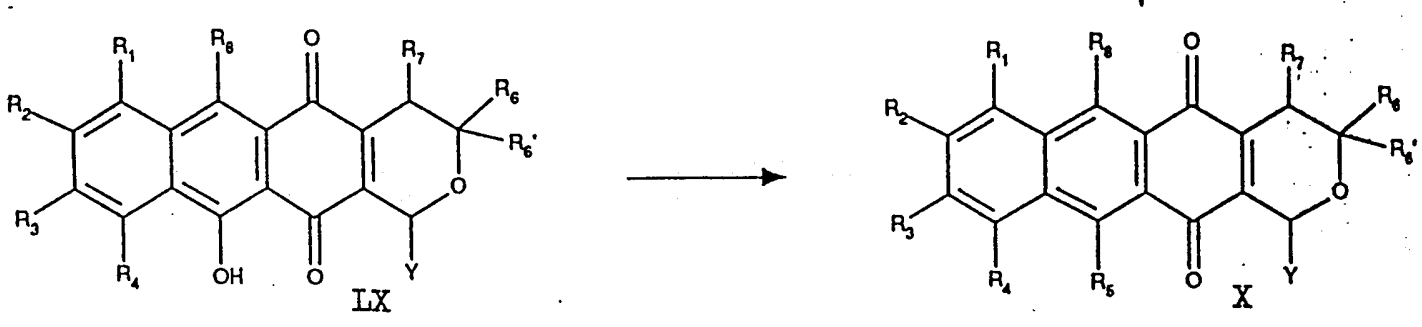
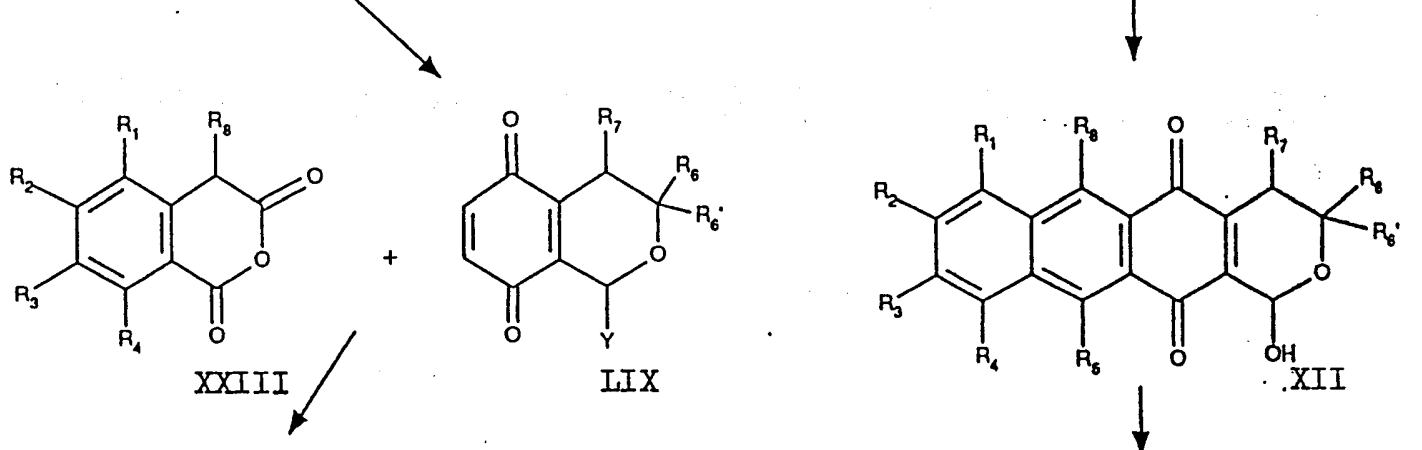
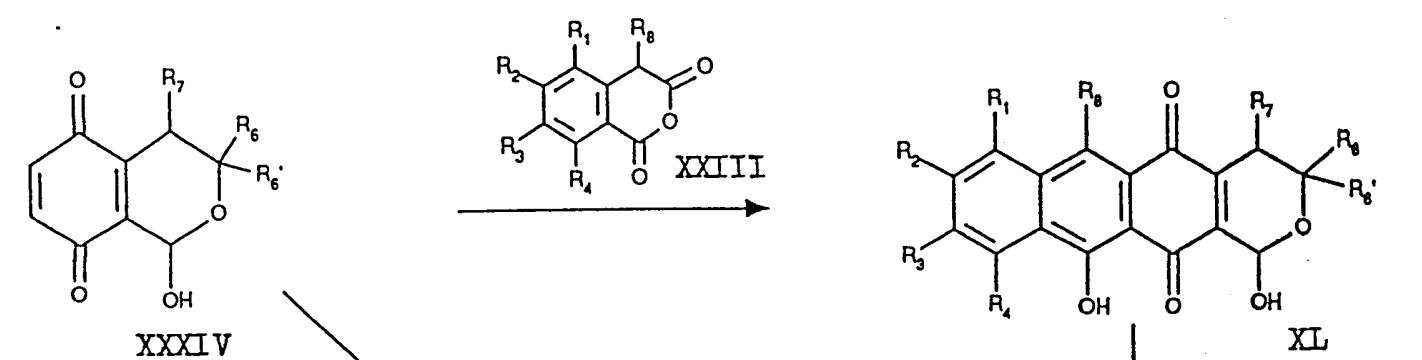
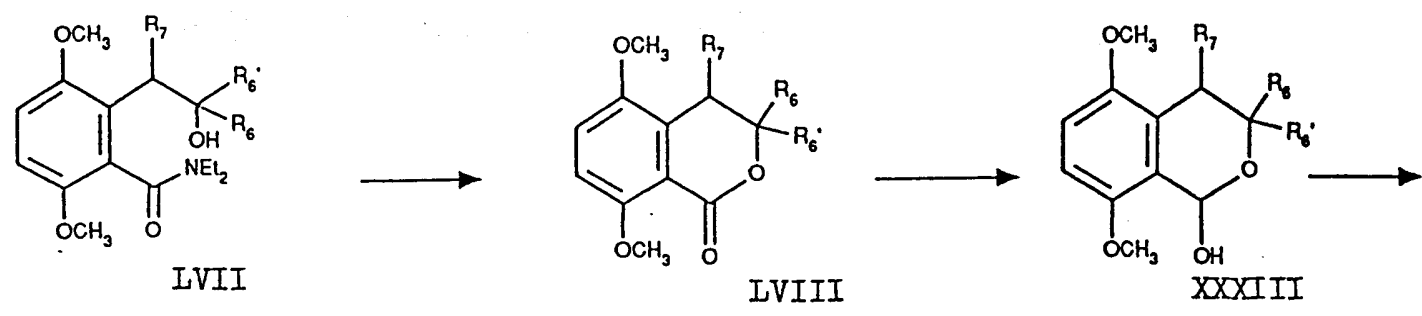
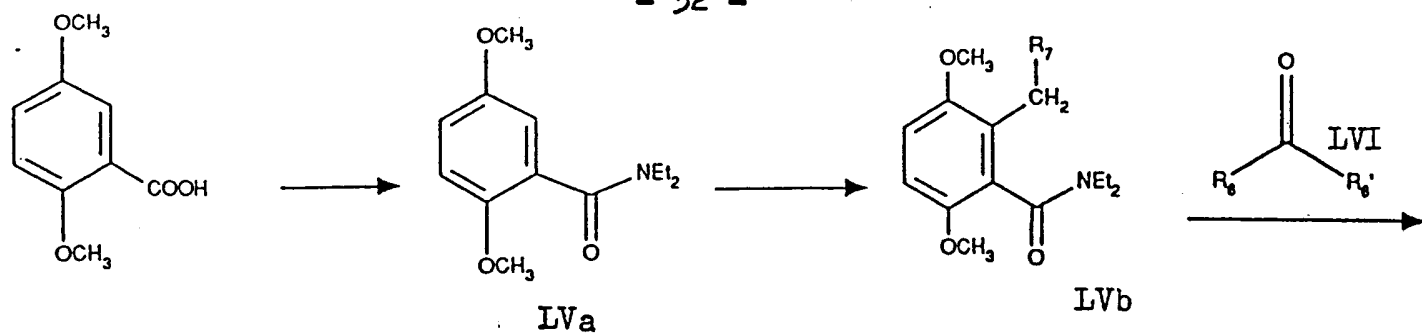
Alternativní postup přípravy sloučenin obecného vzorce XII je uveden v reakčním schématu VIII. Podle reakčního schématu VIII se 2,5-dimethoxybenzoová kyselina převede na benzamid vzorce LV, tak, že se nejdříve kyselina převede na chlorid kyseliny působením chloridu kyseliny šťavelové v přítomnosti báze, jako je například pyridin, v rozpouštědle, jako je například dichlormethan, a následujícím zpracováním s diethylaminem v etheru. Lithná sůl sloučeniny vzorce LVa se připraví působením silné báze, jako je například sek. butyllithium, ve vhodném rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, v přítomnosti TMEDA a nechá se zreagovat s elektrofilním činidlem obecného vzorce  $L-CH_2R_7$ , v němž  $R_7$  znamená jak shora uvedeno a L znamená substituovatelný atom nebo substituovatelnou skupinu, jako je například atom halogenu. Výsledný benzoderivát obecného vzorce LVb se pak nechá zreagovat se silnou bází, jako je například lithiumdiisopropylamid nebo butyllithium v rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran. Potom se přidá ke karbo-nylovému elektrofilnímu činidlu obecného vzorce LVI.



Reakční schéma VII

Získá se tak adukt obecného vzorce LVII. Tento adukt se pak cyklizuje na isochromanový derivát obecného vzorce LVIII reakcí s kyselinou. Redukcí derivátu obecného vzorce LVIII hydridem, jako je například DIBAL, ve slučitelném rozpouštědle, jako je například dichlormethan, se získá isochroman obecného vzorce XXXIII hydroxylovaný v poloze 1. Oxidativní demethylac sloučeniny obecného vzorce XXXIII v takovém rozpouštělovém systému, jako je například směs acetonitrilu s vodou, působením například dusičnanu amoceričitého se získá isochromandion obecného vzorce XXXIV, který se pak převede na tetracyklický derivát, jako je například sloučenina obecného vzorce XII, jak je to vysvětleno ve schematu IV. Změna hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce XII na skupinu Y se může snadno provést způsoby, které jsou obvyklé pro odborníky pracující v oboru organické syntézy.

Například glykosidací, jak je shora popsáno ve schematu I, tetracyklického derivátu obecného vzorce XII se mohou získat struktury obecného vzorce X, v němž Y znamená sacharid. Acetylací nebo benzoylací sloučeniny obecného vzorce XII se mohou získat struktury obecného vzorce X, v němž Y znamená skupinu O-COR a R znamená alkylovou nebo arylovou skupinu. Alkylace hydroxylové skupiny derivátu obecného vzorce XII se může provádět působením různých známých elektrofilních činidel, například alkylhalogenidy, orthomravenčany nebo jinými činidly, za přítomnosti katalyzátorů nebo bez katalyzátorů. Získají se tak sloučeniny obecného vzorce X, v němž Y znamená alkoxylovou skupinu. Hydroxylová skupina v obecném vzorci X se může převést na substituovatelný atom nebo na substituovatelnou skupinu L, kde L znamená substituovatelné skupiny, jako jsou například halogenidy, které se mohou získávat například reakcí alkoholu s trifenylfosfinem v přítomnosti tetrachlormethanu, tetrabrommethanu nebo jodu, nebo sulfonáty, jako jsou například mesylát, tosylát nebo triflát, které se mohou získávat například reakcí alkoholu s mesylchloridem, s tosylchloridem, s anhydridem kyse-

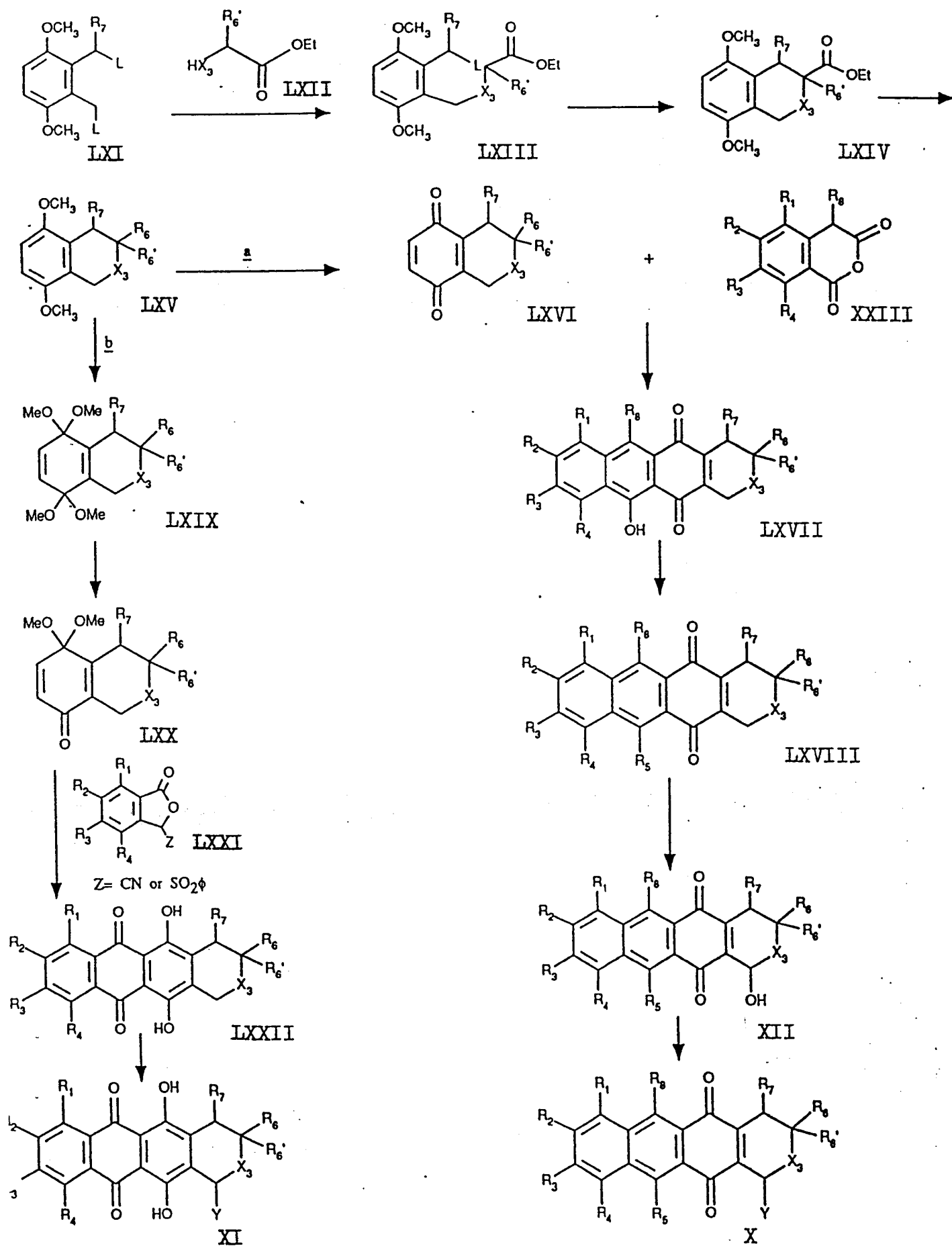


Reakční schéma VIII

liny trifluoroctové nebo podobnými, v přítomnosti báze, jako je například pyridin nebo triethylamin, v příslušném rozpouštědle, jako je například benzen nebo dichlormethan, nebo L může znamenat jakoukoliv vhodnou substituovatelnou skupinu. Substituce L různými nukleofily by měla poskytnout sloučeniny obecného vzorce X s různými funkčními skupinami Y. Například Y znamená skupinu CN, jestliže se L substituuje kyanidem, Y znamená alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu nebo alkinylovou skupinu, jestliže se substituce provádí karbaniontem. Shora uvedené příklady nejsou zamýšleny jako jakékoliv omezení tohoto vynálezu.

V případě, kdy tato metoda není slučitelná s jinými substituenty  $R_1$  až  $R_8$  tetracyklické struktury obecného vzorce XII, chinon obecného vzorce XXXIV se převede na isochroman-dion obecného vzorce LIX se žádanou skupinou Y (jak shora uvedeno) aplikací snadno dostupných technik organické chemie. Reakcí anhydridu kyseliny homoftalové obecného vzorce XXIII s isochromanem obecného vzorce LIX v přítomnosti silné báze, jako je například lithiumpdiisopropylamid nebo hydrid sodný, v rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, se může získat tetracyklický meziprodukt obecného vzorce LX. Fenolická skupina této sloučeniny se pak může převést na různé funkční skupiny způsoby dostupnými organickým chemikům. Získá se tak tetracyklus obecného vzorce X.

Obecnější postup přípravy sloučenin obecného vzorce X je uveden v reakčním schematu IX. Podle tohoto reakčního schematu se mohou nechat známé sloučeniny obecného vzorce LXI, v nichž L znamená substituovatelný atom nebo substituovatelnou skupinu, jako je například atom halogenu nebo mesylát, tosylát či triflát, reagovat s meziproduktem obecného vzorce LXII v přítomnosti báze. Získá se tak adukt obecného vzorce LXIII. Žádané acyklické sloučeniny obecného vzorce LXII buď jsou známy nebo jsou snadno dostupny. Cyklizace sloučeniny obecného vzorce LXIII na sloučeninu obecného vzorce LXIV se může provádět v aprotickém rozpouštědle, jako je například



Reakční schema IX

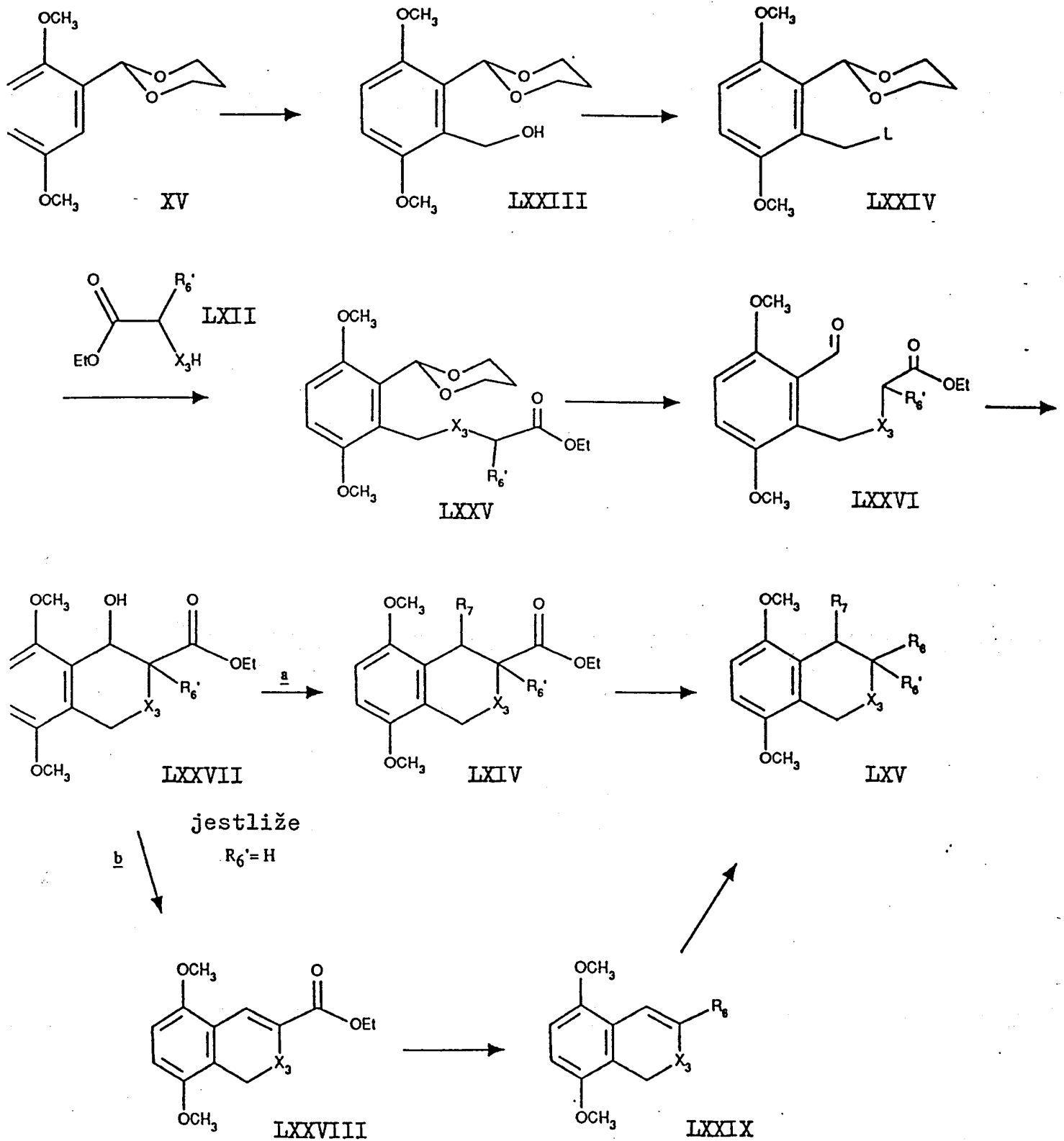
tetrahydrofuran nebo ether, v přítomnosti nenukleofilní báze, jako je například hydrid sodný nebo lithiumpyridylamid. Esterová skupina sloučeniny obecného vzorce LXIV se pak může převádět na různé skupiny, které jsou uvedeny u  $R_6$ , známými způsoby. Meziprodukty obecného vzorce LXV se pak mohou používat pro přípravu žádaného tetracyklu obecného vzorce X postupem podle a. Oxidační demethylací sloučeniny obecného vzorce LXV oxidačním činidlem, jako je například dusičnan amoceričitý, by se tedy měly získat chinony obecného vzorce LXVI, které se pak mohou kondenzovat s různými anhydridy kyseliny homoftalové obecného vzorce XXIII. Získají se tak tetracyklické heteronaftacendiony obecného vzorce LXVIII. Oxidace sloučeniny obecného vzorce LXVIII například radikálovou bromací N-bromsukcinamidem nebo bromem v tetrachlormethanu nebo v jiných slučitelných rozpouštědlech a následující reakce bromidu s vodou vede k aglykonům obecného vzorce XII. V závislosti na povaze  $X_3$  může být potřebné používat alternativní oxidační postupy. Například jestliže  $X_3$  znamená atom síry, je žádoucí oxidovat heteroatom síry na sulfoxid ( $X_3$  znamená skupinu SO) a potom provést Pummerorův přesmyk a následující zpracování s hydroxidem. Tyto postupy jsou obvyklé a jsou v odborné literatuře dobře popsány. Převedení sloučeniny obecného vzorce XII na sloučeninu obecného vzorce X se může provádět tak, jak je to zde popsáno v jiných schemech.

Meziprodukt obecného vzorce LXV se může použít také pro přímou přípravu tautomerní formy obecného vzorce X podle ad b, jestliže  $R_5$  i  $R_8$  znamená hydroxylovou skupinu. Jestliže se postupuje podle cesty b, pak se elektrochemickou redukcí meziproduktu obecného vzorce LXV v methanolu za přítomnosti methoxidu sodného získá bisketálový meziprodukt obecného vzorce LXIX. Odstraněním jedné ketálové skupiny v přítomnosti slabé kyseliny se ve vodném prostředí získá monoketál chinonu obecného vzorce LXX. Tento meziprodukt se pak za silně bazických podmínek (například hydrid sodný v aprotickém prostředí) může kondenzovat se známými benzofurany obecného

vzorce IXXI, v němž Z znamená elektronakceptorovou skupinu, jako je například kyanová skupina nebo fenylsulfonová skupina. Výsledné heteronaftacendiony obecného vzorce LXXII se pak mohou převést na žádaný tautomer obecného vzorce XI stejným způsobem jako je zde popsáno pro sloučeninu obecného vzorce XXV nebo LXVIII.

Jiný způsob přípravy klíčových bicyklických meziproductů obecného vzorce LXV je uveden v reakčním schematu X. Podle reakčního schematu X se dioxanacetál 2,5-dimethoxybenzaldehydu nechá zreagovat se silnou bází, jako je například butyllithium, v aprotickém rozpouštědle, jako je například diethylether. Výsledná lithná sůl se alkyluje formaldehydem, který se s výhodou připravuje z p-formaldehydu. Výsledná hydroxylová skupina v meziproductu vzorce LXXIII se pak převede na substituovatelnou skupinu, jako je například mesylát, mesylací mesylchloridem v přítomnosti báze, jako je například pyridin, v aprotickém prostředí. Substituovatelná skupina L sloučeniny obecného vzorce LXXIV se může substituovat nukleofilním činidlem, jako je například činidlo obecného vzorce LXII, postupem shora uvedeným ve schematu IX. Získají se tak klíčové meziproducty obecného vzorce LXXV. Potom se v kyselém vodném prostředí odstraní chránicí skupina aldehydové skupiny meziproductu obecného vzorce LXXV. Získají se tak benzaldehydy obecného vzorce LXXVI. Tyto meziproducty se pak cyklizují bázemi, jako je například methoxid, uhličitán, hydrid sodný nebo lithiumdiisopropylamid ve slučitelných (tj. takových, aby rozpouštěly reakční složky, ale nenarušovaly průběh reakce) rozpouštědlech. Meziproducty obecného vzorce LXXVII se pak mohou dále převádět na žádané klíčové sloučeniny obecného vzorce LXV postupem a nebo b v reakčním schematu X.

Podle postupu a se hydroxylová skupina benzoderivátu obecného vzorce LXXVII převede na funkční skupinu  $R_7$  za vzniku sloučeniny obecného vzorce LXIV a následně LXV jednoduchými derivatizacemi obvykle používanými odborníky pracujícími v organické syntéze. Postup b se používá v případě,

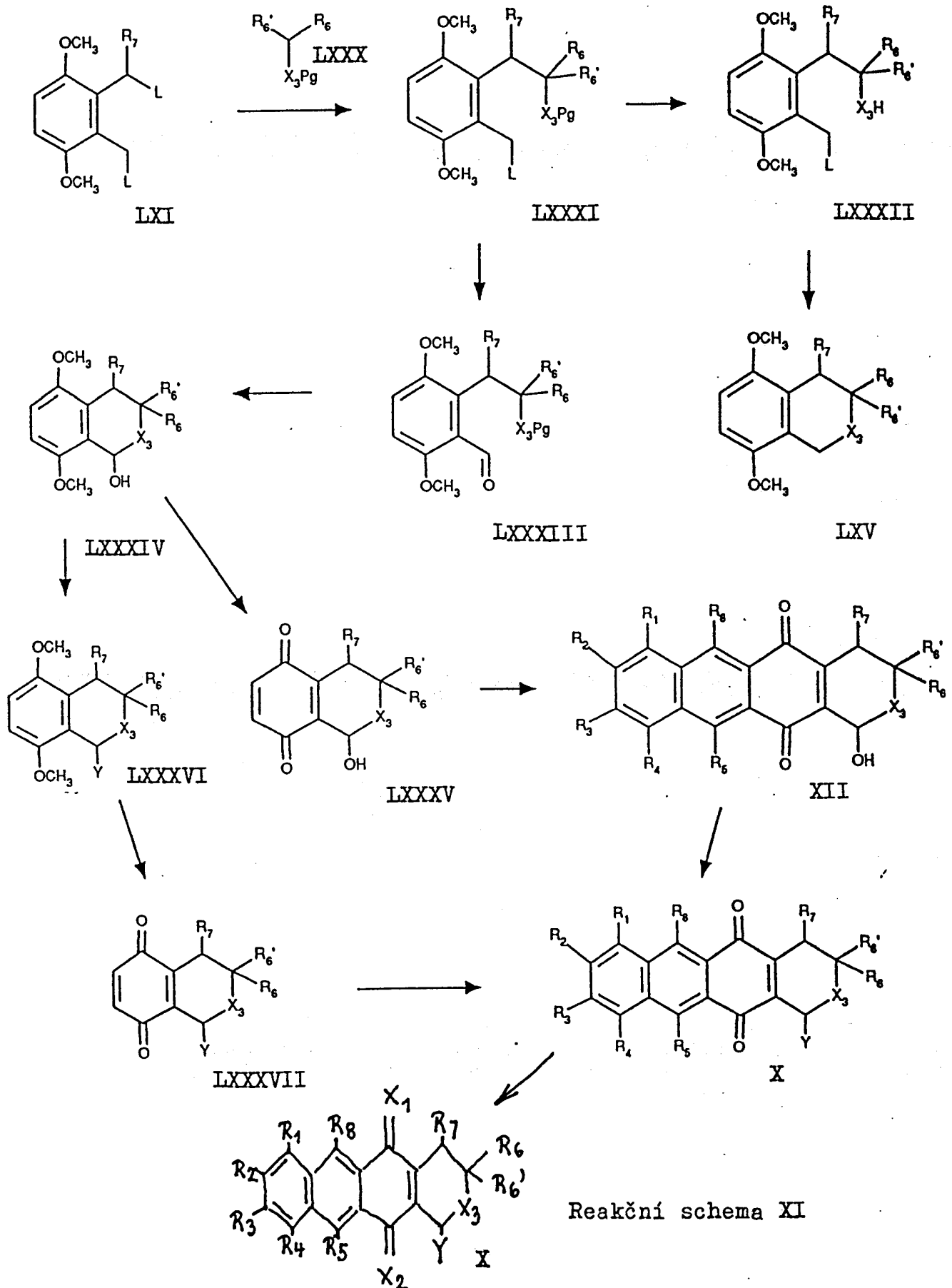


Reakční schema X

že  $R'_6$  znamená atom vodíku. V tomto případě se dehydratace sloučeniny obecného vzorce LXXVII na LXXVIII může provést buď v bazickém nebo v kyselém prostředí. Převod esterové funkce struktury obecného vzorce LXXVIII na shora uvedený substituent  $R_6$  je možné známými způsoby. Výsledné deriváty obecného vzorce LXXIX se pak mohou oxidovat známými způsoby oxidace na sloučeniny obecného vzorce LXV.

Výhodný způsob přípravy sloučenin obecného vzorce X je uveden v reakčním schematu XI. Podle schematu XI se sloučeniny obecného vzorce LXI za bazických podmínek ve vhodném rozpouštědle, jako je například benzen nebo tetrahydrofuran, kondenzují s meziprodukty obecného vzorce LXXX. Získají se tak adukty obecného vzorce LXXXI. Sloučeniny obecného vzorce LXXX, v nichž  $P_g$  znamená chránicí skupinu, jako je například benzoylová skupina, a  $R'_6$  nebo  $R_6$  s výhodou znamenají elektronakceptorové skupiny, jsou přístupné derivatizací známých sloučenin. Odstranění chránicí skupiny  $P_g$  ve sloučenině obecného vzorce LXXXI hydridem sodným v protickém rozpouštědle poskytuje meziprodukty obecného vzorce LXXXII. Ty se pak mohou cyklizovat v bazickém prostředí v aprotickém rozpouštědle za vzniku bicyklických meziproduktů obecného vzorce LXV.

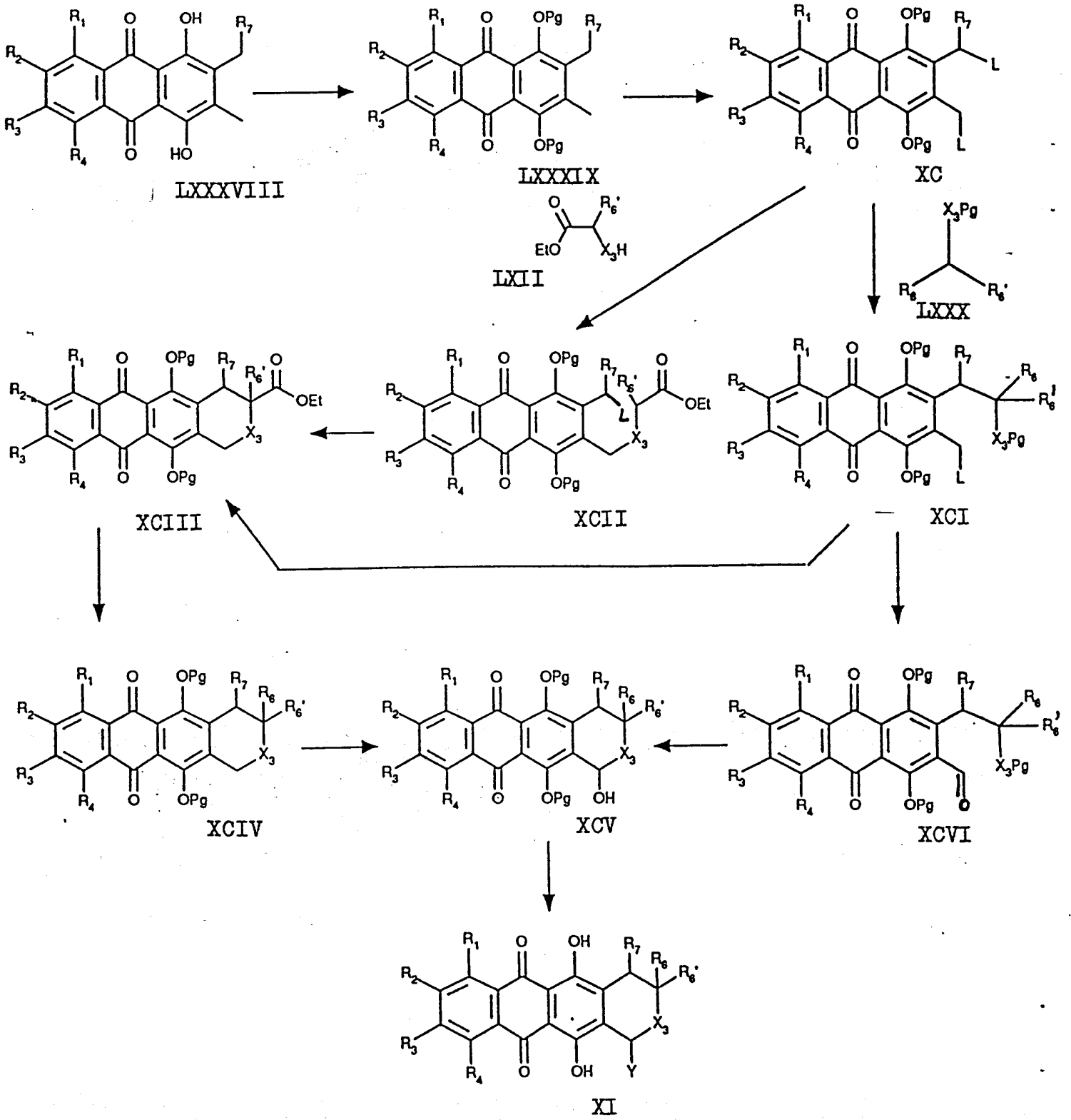
I když klíčové meziprodukty obecného vzorce LXV jsou snadno dostupné (jak shora popsáno), pro přípravu chinonových derivátů obecného vzorce LXXXV nebo LXXXVII je nejlepší používat sloučeniny obecného vzorce LXXXI. Sloučeniny obecného vzorce LXXXI se tedy zoxidují známými způsoby na sloučeninu obecného vzorce LXXXIII. Například benzylbromidy se mohou oxidovat působením hydrogenuhlíčitanu sodného v dimethylsulfidu nebo jinými známými činidly, které poskytují aromatické aldehydy. Odstraněním chránicí skupiny sloučeniny obecného vzorce LXXXIII, například hydrolýzou benzoátu hydroxidem sodným, se mohou přímo získat hydroxylované heterocyklické sloučeniny obecného vzorce LXXXIV. Tyto sloučeniny se snadno oxidativně demethylují působením takových činidel, jako je například dusičnan amoceričitý. Získají se tak chinony obecného



obecného vzorce LXXXV. Sloučeniny obecného vzorce X se ánadno pripravují z chinonů obecného vzorce LXXXV způsoby popsá-nými zde v jiných schemech.

Známými způsoby lze hydroxylovou skupinu v chinonu obec-ného vzorce LXXXV nebo v benzoderivátech obecného vzorce LXXXIV převádět na skupinu Y. Získají se tak sloučeniny obec-ného vzorce LXXXVI. Sloučeniny obecného vzorce X se mohou získat ze sloučeniny obecného vzorce LXXXVI, jestliže se po-stupuje stejně jako je shora popsáno pro sloučeninu obecného vzorce LXXXIV.

V reakčním schematu XII je uveden kratší a přímější po-stup přípravy sloučenin obecného vzorce XI, což je tautomerní vzorec obecného vzorce X, jestliže  $R_5$  i  $R_8$  znamená hydroxylo-vou skupinu. Podle reakčního schematu XII se známý chinizari-nový derivát obecného vzorce LXXXVIII převede na antrachinon obecného vzorce XC, v němž OPg znamená chráněnou fenolovou skupinu a L znamená substituovatelný atom nebo substituovatelnou skupinu, chráněním hydrochinonu obecného vzorce LXXXVIII jako alkoxylová skupina, acylová skupina, silylová skupina nebo jako etherová skupina známými způsoby. Výsledný chráněný chinizarin obecného vzorce LXXXIX se pak nechá reagovat například s N-bromsukcinamidem nebo s bromem v rozpouštědle, jako je například tetrachlormethan, za katalýzy katalyzáto-rem, který dává vznik volným radikálům. Sloučenina obecného vzorce XC se pak způsobem shora popsáným v jiných schemech převede na sloučeninu obecného vzorce XI. Například sloučenina obecného vzorce XC se může převést na sloučeninu obecného vzorce XI přes sloučeniny obecného vzorce XCI, XCVI a XCV způsobem popsáným pro převedení sloučeniny obecného vzorce LXXI na sloučeninu obecného vzorce LXXXVI ve schematu XI. Sloučenina obecného vzorce XC se může převést na sloučeninu obecného vzorce XCIII přes sloučeninu obecného vzorce XCI způsobem popsáným pro převedení sloučeniny obecného vzorce LXI na sloučeninu obecného vzorce LXV ve schematu XI. Slou-čenina obecného vzorce XCIV se může získat ze sloučeniny



Reakční schéma XII

obecného vzorce XC přes sloučeniny obecného vzorce XCII a XCIII způsobem popsaným pro převedení sloučeniny obecného vzorce LXI na sloučeninu obecného vzorce LXV ve schématu IX. Stejnými způsoby, kterými se převede sloučenina obecného vzorce LXVII na sloučeninu obecného vzorce X, lze převést sloučeninu obecného vzorce XCIV na sloučeninu obecného vzorce XI.

Je výhodné, že antracykliny obecného vzorce X a XI se mohou převádět na jiné struktury substituentů  $X_1$  a  $X_2$  syntetickými způsoby známými odborníkům.

Dále je výhodné, že sloučeniny obecného vzorce X, v němž  $X_3$  znamená skupinu SO nebo skupinu  $SO_2$ , se mohou získat oxidací kteréhokoliv meziprojektu, v němž  $X_3$  znamená atom síry, podle toho, co je ze syntetického hlediska nejlepší. Vhodnými reakčními činidly pro tuto oxidaci jsou m-chlorperbenzoová kyselina, peroxid vodíku nebo jakákoliv jiná známá reakční činidla. Sloučeniny, v nichž  $X_3$  znamená skupinu NO, se mohou získat ze sloučenin, v nichž  $X_3$  znamená skupinu NH, oxidací.

Je také výhodné, že následující reakce mohou vyžadovat použití (nebo konvenčně mohou být použity pro) výchozích materiálů, které mají chráněny funkční skupiny. Odstranění chráněných skupin může být tedy potřebné jako jeden z mezistupňů nebo jako konečný stupeň pro získání žádané sloučeniny. Chránění funkčních skupin a odstraňování chráněných skupin se může provádět konvenčními způsoby. Tak například aminoskupiny mohou být chráněny aralkylovou skupinou (například benzylovou), acylovou skupinou nebo arylovou skupinou (například 2,4-dinitrofenylovou skupinou), následné odstranění chráněných skupin se provádí, jestliže je to žádoucí, hydrolýzou nebo hydrogenolýzou, podle toho, co je vhodné, za standardních podmínek. Hydroxylové skupiny se mohou chránit jakoukoliv konvenční skupinou pro chránění hydroxylových skupin, například tak, jak je to popsáno v "Protective Groups in Organic Chemistry", red. J. F. W. McOmie (Plenum

Press, 1973) nebo v "Protective Groups in Organic Synthesis" od Theodora W. Greena (John Wiley and Sons, 1981). Mezi příklady vhodných chránících skupin hydroxylové skupiny patří alkylové skupiny (například methylová, terc.butylová nebo methoxymethylová skupina), aralkylová skupina (např. benzylová, difenylmethylová nebo trifenylmethylová skupina), heterocyklické skupiny, jako je například tetrahydropyranylová skupina, acylová skupina (např. acetylová nebo benzoylová skupina) a silylové skupiny, jako je například trialkylsilylová skupina (např. terc.butyldimethylsilylová skupina). Chránící skupiny hydroxylové skupiny se mohou odstraňovat konvenčními způsoby. Tak například alkylová skupina, silylová skupina, acylová skupina a heterocyklická skupina se mohou odstranit solvolýzou, například hydrolýzou za kyselých nebo bazických podmínek. Aralkylové skupiny, jako je například trifenylmethylová skupina, se podobně mohou odstranit solvolýzou, například hydrolýzou za kyselých podmínek. Aralkylové skupiny, jako je například benzylová skupina, se mohou odštěpit například reakcí s etherátem fluoridu boritého a anhydridem kyseliny octové a následujícím odstraněním acetátových skupin.

Ve shora uvedených postupech se sloučeniny obecného vzorce X a XI získávají obvykle jako směs diastereoisomerů. Tyto isomery se mohou rozdělit konvenční chromatografií nebo frakčními krystalizacemi.

Je-li je žádoucí mít sloučeninu obecného vzorce X nebo XI jako jediný isomer, tento isomer se může získat buď rozštěpením konečného produktu nebo stereospecifickou syntézou z isomerně čistých výchozích materiálů nebo stereoisomerně čistého jakéhokoliv vhodného meziprojektu.

Rozštěpení konečného produktu nebo jeho meziprojektu či výchozího materiálu se může provádět jakýmkoliv vhodným způsobem známým odborníkům, viz například E. L. Eliel:

"Stereochemistry of Carbon Compounds" (McGraw Hill, 1962)  
a S. H. Wilen: "Tables of Resolving Agents".

Sloučeniny obecného vzorce X a XI mají protirakovinovou a protinádorovou účinnost. Předpokládá se, že tyto sloučeniny mají antibakteriální, fungicidní a protivirovou účinnost. I když je možné podávat jednu nebo více sloučenin podle tohoto vynálezu jako surovou chemikálii, s výhodou se podává (podávají) účinná (účinné) složka (složky) jako farmaceutický prostředek.

Podle jiného aspektu se podle tohoto vynálezu získávají farmaceutické prostředky primárně vhodné pro použití jako protinádorové a protirakovinová činidla, vyznačující se tím, že obsahují efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo jejího farmaceuticky přijatelného derivátu ve spojení s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči a popřípadě dalšími terapeutickými a/nebo profylaktickými složkami. Všechny farmaceuticky přijatelné soli, například soli těchto sloučenin s kyselinou chlorovodíkovou a kyselinou vinnou, které jsou užitečné jako protinádorová činidla u savců, včetně lidí, jsou součástí tohoto vynálezu.

Odborníky v klinické onkologii bude oceněno, že sloučenina (sloučeniny) podle tohoto vynálezu se může používat v kombinaci s jinými terapeutickými činidly včetně chemoterapeutických činidel [Cancer: Principles and Practices of Oncology, třetí vydání, V. T. DeVito jr., S. Hellman a S. A. Rosenberg; Antineoplastic Agents, red. W. A. Remers, John Wiley and Sons (New York 1984)]. Tomu je třeba rozumět tak, že tyto sloučeniny nebo farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být formulovány s terapeutickým činidlem. Vznikne tak prostředek, který se podává pacientovi. Nebo se sloučeniny nebo prostředky a terapeutické činidlo mohou podávat odděleně, podle toho, co je vhodné podle hlediska lékaře na základě zhodnocení stavu, který má být léčen.

Pro terapeutické účely se tedy může používat sloučenina nebo prostředek podle tohoto vynálezu se spojení s jedním nebo více terapeutickými činidly, které náležejí do kterékoliv z následujících skupin:

- 1) Alkylační činidla, jako jsou například:
  - 2-halogenalkylaminy (např. mefalan a chlorambucil),
  - 2-halogen<sup>n</sup>alkylsulfidy,
  - N-alkyl-N-nitrosomočoviny (např. karmustin, lomustin nebo semustin),
  - aryltriaziny (např. dekarbazin),
  - mitomyciny (např. mitomycin C),
  - methyldraziny (např. prokarbazin),
  - bifunkční alkylační činidla (např. mechlorethamin),
  - karbinolaminy (např. sibiromycin),
  - streptozotociny a chlorozotociny,
  - fosforamidy (např. cyklofosfamid),
  - urethany a hydantoiny.
- 2) Antimetaboly, jako jsou například:
  - merkaptopuriny (např. 6-thioguanin a 6-[methylthio]purin),
  - azapyrimidiny a pyrimidiny,
  - hydroxymočoviny,
  - 5-fluoruracil,
  - antagonisté kyseliny listové (např. ametopterin),
  - cytarabiny,
  - prednisony,
  - diglykoaldehydy.
- 3) Interkalátory, jako jsou například:
  - Bleomyciny a podobné glykoproteiny,
  - antracykliny (např. doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, esorubicin, idarubicin, aklacinomycin A),
  - akridiny (např. m-AMSA),
  - hykantony,
  - ellipticiny (např. 9-hydroxyelipticin),
  - aktinomyciny (např. aktinocin),
  - antrachinony (např. 1,4-bis[(aminoalkyl)-aminol-9,10-antracendiony),

- antracénové deriváty (např. pseudomočovina a bisantren),  
fleomyciny,  
kyseliny aureolové (např. mitramycin a olivomycin),
- 4) Inhibitory mitosy, jako jsou například:  
dimerní katarantové alkaloidy (např. vinkristin, vinblastin a vindesin),  
deriváty kolchicinu (např. trimethylkolchicinová kyselina),  
epipodofylotoxiny a podofylotoxiny (např. etoposid a teniposid),  
maytansinoidy (např. maytansin a kolubrinol),  
terpeny (např. helenalin, tripdiolid a taxol),  
steroidy (např. 4 $\beta$ -hydroxywithanolid E),  
quassinoidy (např. bruceantin),  
pipobroman,  
methylglyoxaly (např. methylglyoxalbis(thiosemikarbazon)).
- 5) Hormony (např. estrogeny, androgeny, tamoxifen, nafoxidin, progesteron, glukokortikoidy, mitotan, prolaktin).
- 6) Imunostimulační činidla (např. lidské interferony, levamisol a tiloran).
- 7) Monoklonální a polyklonální protilátky.
- 8) Radiosensitiva a radioprotektiva (např. metronidazol a misonidazol).
- 9) Jiná různá cytotoxická činidla, jako jsou například:  
kamptoteciny,  
chinolinchinony (např. streptonigrin a isopropylidenazastreptonigrin),  
cis-platina a podobné platinové komplexy,  
trikotekany (např. trichodermol nebo vermikarin A),  
cefalotoxiny (např. haringtonin).
- 10) Kardioprotektiva, jako jsou například (+)-1,2-bis(3,5-dioxipiperazin-1-yl)propan, obvykle nazývaný ICRF-187, a ICRF-198.
- 11) Sloučeniny měnící závislost na drogách, jako jsou například p-glykoproteinové inhibitory, například Verapamil.
- 12) Cytotoxické buňky, jako jsou například lymfokinem aktivované zabíječové buňky nebo T-buňky.

- 13) Imunostimulační činidla, jako jsou například interleukinové faktory nebo antigeny.
- 14) Polynukleotidy přirozené nebo umělé povahy.
- 15) Polynukleotidy schopné tvořit trojitě helixy s DNA nebo RNA.
- 16) Polyethery.
- 17) Distamycin a analoga.

Shora uvedený seznam terapeutických činidlem není zamýšlen jako jakékoliv omezení tohoto vynálezu.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být ve formách vhodných pro orální, rektální, nasální, povrchové (včetně ústního a podjazykového), vaginální nebo parenterální (včetně intraarteriálního, intraperitoneálního, intramuskulárního, subkutánního a intravenosního) podávání inhalací nebo insuflací. Jestliže je to vhodné, prostředky se mohou s výhodou připravovat a podávat v diskrétních dávkových jednotkách. Příprava se provádí způsoby dobře známými odborníkům z oboru farmacie. Všechny metody zahrnují stupeň, při němž se účinná složka spojuje s kapalnými nosiči nebo jemně rozemletými pevnými nosiči nebo s obojím a potom, jestliže je to nutné, vytvoří se prostředek v žádaném tvaru.

Mezi farmaceutické prostředky vhodné pro injekční použití patří sterilní vodné roztoky nebo disperse a sterilní prášky pro okamžitou přípravu sterilního roztoku nebo disperse pro injekci. Ve všech případech musí být tato forma kapalná natolik, aby jí bylo možno podat sterilní injekční stříkačkou a samozřejmě, že musí být sterilní. Rovněž musí být stabilní za podmínek výroby a skladování a musí být chráněna proti zamoření mikroorganismy, jako jsou například bakterie nebo houby. Nosičem může být rozpouštědlo nebo dispersní prostředí, které obsahuje například vodu, ethanol, polyol (například chremophor-el, Twin 80, glycerol, dimethylsulfoxid, propylen-glykol a kapalný polyethylenglykol, jejich vhodné směsi a rostlinné oleje. Patříčná kapalnost se udržuje například tím,

že se prostředek potáhne, například lecithinem, zachováním požadované velikosti částic v případě disperse a použitím povrchově aktivních činidel. Působením různých mikrorganismů se zabrání přidáním různých antibakteriálních a fungicidních činidel, například parabenů, chlorbutanolu, fenolu, kyseliny sorbové, thimerosalu a podobných činidel. V mnoha případech je výhodné, jestliže prostředek obsahuje isotonická činidla, například cukry nebo chlorid sodný. Prodloužení absorpce injektovatelných prostředků lze dosáhnout použitím prostředků s činidly, která zpožďují absorpci, například monostearan hlinitý nebo želatina.

Sterilní injektovatelné roztoky se připravují tak, že se účinná složka (účinné složky) v požadovaném množství v příslušném rozpouštědle smíchají s různými jinými shora vyjmenovanými přísadami podle toho, jak je to požadováno. Roztok se pak sterilně zfiltruje. Disperse se obvykle připravují tak, že se různé sterilované aktivní příměsi smíchají se sterilním vehikulem, které obsahuje bazické dispersní prostředí a požadované další shora vyjmenované přísady. Výhodným způsobem přípravy sterilních prášků pro přípravu sterilních injektovatelných roztoků je vysušení ve vakuu a vysušení vymrazením. Tím se získá prášek účinné složky a jakékoliv další žádané přísady z předem sterilně zfiltrovaného roztoku.

Farmaceutické prostředky pro orální podávání se s výhodou připravují jako diskretní jednotky, jako jsou například tobolky, prášky nebo tablety, z nichž každá obsahuje předem stanovené množství účinné složky a to jako prášek, granule, roztok, suspenze nebo emulze; účinná složka může být přítomna také jako bolus, lektvar nebo pasta. Tablety a tobolky pro orální podávání mohou obsahovat konvenční doplňková činidla, jako jsou například vazebná činidla, plnidla, mazadla, desintegrční činidla nebo smáčecí činidla. Tablety mohou být potaženy způsoby dobře známými odborníkům. Orální kapalné prostředky mohou být ve formě například vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů a elixírů. Nebo mohou být

připraveny jako suché produkty pro přípravu před vlastním použitím, kdy se smíchají s vodou nebo jinými vhodnými rozpouštědly (vehikuly). Tyto kapalné prostředky mohou obsahovat konvenční přísady, jako jsou například suspenzační činidla, emulgační činidla, nevodná rozpouštědla (kterými mohou být například jedlé oleje) nebo ochranná činidla.

Pojem "farmaceuticky přijatelný" nosič tak, jak je zde používán, znamená jakékoliv rozpouštědlo, dispergační prostředí, potahové materiály, antibakteriální činidla, fungicidní činidla, isotonická činidla, absorpci zpožďující činidla a podobně. Používání takových prostředí a činidel pro farmaceuticky účinné látky je velmi dobře známo odborníkům. Podle tohoto vynálezu lze používat jakákoliv konvenční prostředí nebo činidla, která nejsou neslučitelná s účinnou složkou. Do prostředků podle tohoto vynálezu lze zahrnout i doplňkové aktivní složky.

Pro snadné podávání a pro jednotnost dávkování je zvláště výhodné, jestliže se prostředky připravují ve formě jednotkových dávek. Jednotková dávková forma v tomto spisu a v bodech patentových nároků znamená fyzikální diskretní jednotku určenou pro jednotné dávkování prostředku při podávání léčeným živočichům, kde každá složka, každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinného materiálu, které je vypočteno tak, aby se získal žádaný terapeutický účinek. Toto množství je smícháno s požadovaným farmaceutickým nosičem. Jednotkové dávkové formy jsou stanoveny a závisí na: a) vlastnostech účinného materiálu a jím dosahovaného terapeutického účinku a b) omezeních daných účinným materiálem, kdy by při léčení onemocnění docházelo k poškození zdraví léčeného organismu.

Dávkování hlavní účinné složky pro léčení uvedených stavů závisí na věku, hmotnosti a stavu léčeného subjektu, na formě účinné složky, na aktivitě účinné složky a na způsobu podávání. Pro léčení většiny stavů, při nichž jsou nové

sloučeniny účinné a v podstatě netoxické, jsou používány denní dávky od asi 0,001 do asi 100 mg/kg tělesné hmotnosti podávané najednou v jediné dávce nebo rozděleně až v pěti dávkách za den nebo kontinuální infuzí. Pro subjekt o hmotnosti 75 kg to znamená asi 0,075 až asi 7500 mg/den. Jestliže je dávkování rozděleno například do tří jednotlivých dávek, pak tyto dávky budou v rozmezí od asi 0,025 do asi 2500 mg účinné složky. Výhodným je rozmezí od asi 0,1 do asi 50 mg/kg tělesné hmotnosti za den, výhodnější je rozmezí od asi 0,2 do asi 30 mg/kg tělesné hmotnosti za den.

Pro vhodné a účinné podávání se účinné množství hlavní účinné složky smíchá s farmaceuticky přijatelným nosičem ve formě jednotkové dávky jak shora uvedeno. Jednotková dávka může obsahovat například hlavní aktivní složku v množstvích od asi 0,1 do asi 1000 mg, výhodněji 1,0 až 500 mg. Vyjádříme-li množství účinné složky v poměrech, pak je účinná složka přítomna obvykle v množství od asi 0,1 do asi 500 mg/ml nosiče. V případě prostředků, které obsahují doplňkové účinné přísady, se dávkování stanoví podle obvyklého dávkování a podle způsobu podávání uvedení přísad.

Protinádorové léčení se vyznačuje tím, že se podávají jakékoliv sloučeniny podle tohoto vynálezu ve farmaceuticky přijatelném prostředku v účinné terapeutické dávce. Tomu je třeba rozumět tak, že chemoterapie může vyžadovat použití jakýchkoliv sloučenin podle tohoto vynálezu navázaných na činidlo, které usnadňuje zacílení sloučeniny do nádorových buněk. Tímto činidlem mohou být například monoklonální nebo polyklonální protilátky, proteiny a liposomy. Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou podávat také jako monomerní, dimerní nebo oligomerní kovové chelátové komplexy, které obsahují například železo, hořčík nebo vápník.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují protinádorovou nebo protirakovinovou účinnost u rakoviny prsu, leukémie, rakoviny žaludku, rakoviny plic, renální rakoviny, rakoviny

vaječníků, rakoviny CNS a melanomu. Tento seznam však není úplný. Předpokládá se, že sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují účinnost na jiné nádory a rakoviny, jako je například rakovina pankreasu nebo žlučníku.

Také některé ze shora popsanych meziproductů používaných při syntéze sloučenin podle tohoto vynálezu jsou zajímavé z farmakologického hlediska. Předpokládá se, že sloučeniny, které mají antibakteriální, fungicidní, protivirovou, protinádorovou a protirakovinovou účinnost, zahrnují sloučeniny shora uvedené v různých reakčních schemech následujících obecných vzorců: X, XI, rovněž i sloučeniny obecných vzorců XII, XVII, XVIII, XX, XXI, XXII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXIX, XXX, XXXII až XLI, XLIII až L, LIII, LIV, LVIII, LIX, LX, LXIV až LXX, LXXII, LXXVII až LXXIX, LXXXIII až LXXXVII, XLI až XLVI. Stejně jako sloučeniny obecných vzorců X a XI i tyto produkty se s výhodou podávají jako farmaceutický prostředek pro léčení shora uvedených stavů. Mohou se podávat v dávkách shora uvedených pro sloučeniny obecných vzorců X a XI. Navíc se tyto meziproducty mohou podávat jako farmaceuticky přijatelné soli nebo jako chelátové komplexy s kovy, podle toho, co je vhodné. Mohou se podávat také jako směs s jinými meziproducty a/nebo se sloučeninami obecného vzorce X nebo XI a/nebo s jedním nebo více terapeutickými činidly cílenými na rakovinové nebo nádorové buňky.

#### Příklady provedení vynálezu

Tento vynález bude dále ilustrován pomocí následujících příkladů.

##### Příklad 1

Stupeň 1: Trimethylenacetál 2,5-dimethoxybenzaldehydu (dioxanacetál 2,5-dimethoxybenzaldehydu)

Roztok, který obsahuje 200 g (1,2 mmolu) 2,5-dimethoxybenzaldehydu, 150 g (2,0 mmolu) 1,3-propandiolu a 1,0 g

p-toluensulfonové kyseliny v 1,0 litru benzenu, se vaří tak dlouho pod zpětným chladičem s Dean-Starkovým odlučovačem vody (šest hodin), dokud se odděluje voda. Reakční směs se pak ochladí, promyje 400 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, 200 ml vody a 200 ml nasyceného vodného chloridu sodného. Organická vrstva se pak vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Destilací zbytku za sníženého tlaku (t.v. 167 °C při 133 Pa) se získá 263,7 g (98 % výtěžku) světlého žlutého oleje, kterým je trimethylenacetál 2,5-dimethoxybenzaldehydu.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 1,40 (dm, 1H,  $\text{HCHa}$ ), 2,24 (m, 1H,  $\text{HCHe}$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,00 (dt, 2H,  $\text{O-HCHa}$ ), 4,24 (dd, 2H,  $\text{O-HCHe}$ ), 5,84 (s, 1H,  $\text{O-CH-O-}$ ), 6,82 (dd, 2H, ArH), 7,19 (d, 1H, ArH).

#### Stupeň 2: 2,5-Dimethoxy-6-methylbenzaldehyd

K ochlazenému roztoku, který obsahuje (ochlazený na - 40 °C) 84,0 g (0,37 mmolu) trimethylenacetálu 2,5-dimethoxybenzaldehydu ve 2,0 litru suchého diethyletheru, se za míchání a pod argonem přidá 240 ml 2,5M roztoku butyllithia v hexanech. Směs se míchá čtyři hodiny za teploty - 25 °C, potom dvacet čtyři hodin při teplotě - 10 °C. Ke chlazené (na - 25 °C) míchané reakční směsi se pod argonem přidá 90,0 g methyljodidu a směs se nechá stát přes noc za teploty místnosti. Tento roztok se pak dvakrát promyje 300 ml vody, jednou 300 ml nasyceného chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Organické rozpouštědlo se odpaří a odpařek se rozpustí v 500 ml etheru. Směs se míchá jednu až jednu a půl hodiny s 500 ml 1N vodné kyseliny chlorovodíkové. Organická vrstva se oddělí a promyje se dvakrát 200 ml vody, jednou 200 ml solného roztoku a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se získá žlutý olej, který se chromatografuje (flash chromatografií), eluce 2,5 % ethylacetátu v toluenu. Získá se 45 g (výtěžek 67 %) 2,5-dimethoxy-6-methylbenzaldehydu (teplota tání: 61 až 61,5 °C).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 2,46 (s,

3H, CH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,90 (dd, 2H, ArH), 10,58 (s, 1H, CHO).

Stupeň 3: 5,8-Dimethoxy-1-hydroxy-1,3-dihydrobenzo[c]thiofen-2,2-dioxid

Postup 1: V atmosféře argonu se roztok, který byl zbaven kyslíku a který obsahuje 1,60 g (8,9 mmolu) 2,5-dimethoxy-6-methylbenzaldehydu, 11,0 g oxidu siřičitého ve 100 ml benzenu bez thiofenu, ozařuje 36 hodin při 350 nm. Vysrážené krystaly (2,01 g, 93 %) se odfiltrují. Tyto krystaly byly dostatečně čisté pro další použití.

Postup 2: Při práci ve větším měřítku se roztok, který je pod argonem, zbavený kyslíku a obsahující 10,0 g (55,5 mmolu) 2,5-dimethoxy-6-methylbenzaldehydu, 50 g oxidu siřičitého v 600 ml benzenu bez thiofenu, ozařuje čtyři dny středotlakou rtuťovou lampou s pyrexovým filtrem. Výsledná kaše se extrahuje třikrát 400 ml 1N hydroxidu sodného. Spojené vodné vrstvy se promyjí dvakrát 200 ml methylenchloridu. Vodná vrstva se pak zneutralizuje koncentrovanou vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledná směs se potom extrahuje třikrát 500 ml methylenchloridu. Spojená organická vrstva se pak promyje jednou 200 ml vody, 200 ml nasyceného vodného hydrogenuhličitanu sodného, 200 ml vody, 200 ml solného roztoku a vysuší se nad síranem hořečnatým. Následujícím odpařením rozpouštědla se získá 11,2 g (83 %) čistého 5,8-dimethoxy-1-hydroxy-1,3-dihydrobenzo[c]thiofen-2,2-dioxidu (t. t. 140 °C za rozkladu). <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,44 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,65 (s, 1H, CH), 6,85 (dd, 2H, ArH).

Stupeň 4: 4,7-Dimethoxy-3,8-dihydrobenzo[b]-1,2-oxathiin-2-oxid

Postupuje se podle mírně upraveného postupu, který popsali Charlton J. L. a Durst T.: Tetr. Letters 25(46), 5290 až 1984. K míchanému a ochlazenému roztoku (na 0 °C) 7,30 g (30 mmolů) 1-hydroxysulfonu, který se připraví podle stupně 3,

ve 275 ml methanolu se přidá po částech během patnácti minut 5,65 g hydridoboritanu sodného. Směs se míchá jednu hodinu. Potom se zahřeje na dobu pěti minut na teplotu 50 °C. Reakční směs se pak odpaří dosucha. Ke zbytku se přidá 200 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po zahřátí na teplotu 50 °C na dobu pěti minut se přidá 300 ml vody. Vodná směs se extrahuje třikrát 300 ml dichlormethanu. Spojená organická vrstva se promyje dvakrát 200 ml vody, jednou 200 ml solného roztoku a vysuší se nad síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se získá látka, o které bylo zjištěno, že natolik je čistá, že je jí možno přímo použít pro další stupeň. Teplota tání: 90,0 až °C. <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 3,63 (d, 1H, J = 16 Hz, CH<sub>2</sub>SO), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,13 (d, 1H, J = 16 Hz, CH<sub>2</sub>SO), 5,14 (dd, 2H, CH<sub>2</sub>O-), 6,78 (s, 2H, aryl-H).

Stupeň 5: Ethylester (5,8)-dimethoxyisochroman)-3-mravenčí kyseliny

Ve 250ml tříhrdlé baňce s kulatým dnem s Dean-Starkovým nástavcem se vaří pod zpětným chladičem roztok, který obsahuje 30,6 g (0,3 mmolu) ethylglyoxalátu [Kelly a spol.: Synthesis 544 (1972).] ve 100 ml benzenu. Ve vaření se pokračuje dokud se odděluje voda. Potom se po kapkách během tří hodin přidá roztok obsahující 4,39 g (19,2 mmolu) sultinu připraveného podle stupně 4 v 75 ml benzenu. Během přidávání se reakční směsí probublává argon. Ve vaření pod zpětným chladičem se pokračuje přes noc. Po ochlazení se nadbytek glyoxalátu extrahuje čtyřmi 200ml podíly vody. Benzenová vrstva se vysuší a odpaří. Získá se tak zbytek, který po flash chromatografii, eluce směsí ethylacetátu s toluenem, poskytne 3,13 g (61 %) dimethoxyisochromanu, teplota tání 59,8 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,34 (s, 3H, J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,78 (široký dd, 1H, J = 17,0 Hz, 10,8 Hz a 1,3 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,10 (ddd, 1H, J = 16,9 Hz, 3,9 Hz a 1,44 Hz, HCH<sub>e</sub>, CHC=O), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,26 (dd, 1H, J = 10,8 Hz, 3,9 Hz, OCHC=O), 4,30 (kvartet, 2H, J = 7,1 Hz, -OCH<sub>2</sub>), 4,68 (široký dt, 1H,

$J = 16,0 \text{ Hz}$ ,  $1,4 \text{ Hz}$ ,  $1,3 \text{ Hz}$ ,  $\text{ArHCHaO-}$ ),  $5,07$  (široký d,  $J = 16,0 \text{ Hz}$ ,  $\text{ArHCHeO-}$ ),  $6,66$  (dd,  $J = 8,9 \text{ Hz}$ ,  $\text{ArH}$ ).

Stupeň 6: Ethylester (7-chlor-5,8-dimethoxyisochroman-3-yl)-  
mravenčí kyseliny

K míchanému roztoku, který obsahuje  $1,973 \text{ g}$  ( $7,4 \text{ mmolu}$ ) isochromanu připraveného podle stupně 5 v  $75 \text{ ml}$  bezvodého dichlormethanu se pod argonem za teploty místnosti přikape  $0,820 \text{ g}$  ( $7,6 \text{ mmolu}$ ) terc.butylchlornanu. Reakční směs se míchá tři hodiny. Potom se reakční směs promyje postupně  $25 \text{ ml}$  nasyceného vodného thiosíranu sodného, vody a solného roztoku. Po vysušení nad síranem sodným se organická vrstva odpaří. Odparek se flash chromatografuje, eluce směsí  $2,5 \%$  ethylacetátu v toluenu. Ve výtěžku  $46 \%$  ( $1,02 \text{ g}$ ) se získá titulní sloučenina, t.t.  $95,0 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  spektrum ( $200 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):  $1,35$  (t,  $3\text{H}$ ,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ),  $2,93$  (široký dd,  $J = 16,8 \text{ Hz}$  a  $10,3 \text{ Hz}$ ,  $\text{HCHaCHC=O}$ ),  $3,16$  (široký dd,  $J = 16,9 \text{ Hz}$ ,  $3,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{HCHeCHC=O}$ ),  $3,78$  (s,  $3\text{H}$ ,  $\text{OCH}_3$ ),  $3,81$  (s,  $3\text{H}$ ,  $\text{OCH}_3$ ),  $4,27$  (dd,  $J = 10,2 \text{ Hz}$ ,  $3,3 \text{ Hz}$ ,  $-\text{CH}$ ),  $4,31$  (q,  $2\text{H}$ ,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2$ ),  $4,63$  (široký dublet,  $1\text{H}$ ,  $J = 16,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{HCHaO}$ ),  $5,01$  (d,  $1\text{H}$ ,  $J = 16,2 \text{ Hz}$ ,  $\text{HCHeO}$ ),  $6,73$  (s,  $1\text{H}$ ,  $\text{ArH}$ ).

Stupeň 7: Ethylester (7-chlor-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-  
3-yl)mravenčí kyseliny

K míchanému roztoku  $1,0 \text{ g}$  ( $3,7 \text{ mmolu}$ ) chlorisochromanu připraveného podle stupně 6 ve  $20 \text{ ml}$  acetonitrilu se přikape roztok obsahující  $6,25 \text{ g}$  ( $11,4 \text{ mmolu}$ ) dusičnanu amoceričitého ve  $20 \text{ ml}$  vody. Směs se míchá přes noc. Potom se zředí  $50 \text{ ml}$  dichlormethanu. Organická vrstva se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát  $25 \text{ ml}$  dichlormethanu. Spojená organická vrstva se promyje jednou  $50 \text{ ml}$  vody,  $50 \text{ ml}$  solného roztoku a vysuší se nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se odparek chromatografuje flash chromatografií, eluce gradientem směsí  $5$  až  $20 \%$  ethylacetátu v toluenu. Získá se tak  $495 \text{ mg}$  ( $55 \%$ ) titulní sloučeniny, teplota tání  $83,5 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H NMR}$  spektrum ( $200 \text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):  $1,27$  (triplet,  $3\text{H}$ ,  $J = 7,1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ),  $2,58$  (ddt,  $1\text{H}$ ,  $J = 19,0 \text{ Hz}$ ,  $8,8 \text{ Hz}$  a  $3,2 \text{ Hz}$ ,

HCH<sub>a</sub>CHC=O), 2,83 (d multipletů, 1H, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 4,17 (dd, 1H, J = 8,7 Hz, 3,3 Hz, OCHC=O), 4,20 (q, 2H, J = 7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4,44 (dt, 1H, J = 18,8 Hz, 3,4 Hz, HCH<sub>a</sub>O), 4,78 (d multipletů, 1H, J = 18,8 Hz, 2,6 Hz a 1,7 Hz, HCH<sub>e</sub>O), 6,95 (s, 1H, C=CH).

Stupeň 8: Ethyl<sup>1</sup>ester [11-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

K ochlazenému (na 0 °C) a míchanému roztoku 203 mg suchého diisopropylaminu v 7 ml suchého tetrahydrofuranu pod argonem se přidá 0,74 ml 2,5M roztoku butyllithia v hexanech. Směs se chladí na -78 °C a v míchání se pokračuje půl hodiny. Během pěti minut se pomalu přidá roztok obsahující 325 mg (2,0 mmolu) anhydridu kyseliny homoftalové v 7 ml tetrahydrofuranu. Potom se najednou přidá roztok obsahující 500 mg (1,85 mmolu) chlorchinonu, který byl připraven podle stupně 7, v 9 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se pak míchá dvacet minut při teplotě - 78 °C, nechá se ohřát na teplotu místnosti a míchá se jednu hodinu. Reakce se pak zastaví přidáním 10 ml nasyceného chloridu amonného a roztřepe se mezi 10 ml 5% vodné kyseliny chlorovodíkové a 100 ml dichlormethanu. Organická vrstva se pak oddělí, promyje 25 ml vody, 25 ml solného roztoku a vysuší nad bezvodým síranem sodným. Odpařením rozpouštědel se získá surový pyranoantracyklinon, který byl ihned acetylován v 90 ml dichlormethanu při teplotě místnosti po dobu 10 hodin působením anhydridu kyseliny octové (1,25 ml) v přítomnosti 100 mg dimethylaminopyridinu a 1,5 ml pyridinu. K této reakční směsi se přidá 50 g ledu. Oddělená organická vrstva se promyje postupně 25ml podíly 5% vodné kyseliny chlorovodíkové, vody a solného roztoku. Organický roztok se pak vysuší nad síranem sodným a odpařiodparek se chromatografuje flash chromatografií směsí 5 % ethylacetátu v toluenu. Získá se tak 351 mg (výtěžek 34 %) žádané titulní sloučeniny, teplota tání 171 až 173 °C.

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,32 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,64 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,80 (ddt, 1H, J = 19,1 Hz, 9,0 Hz a 3,0 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,07 (d m, 1H, J = 18,9 Hz,

H $\underline{C}$ HeCHC=O), 4,29 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, 4,8 Hz, OCHC=O), 4,28 (kvartet, 1H, J = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4,59 (dt, 1H, J = 18,9 Hz a 3,2 Hz, HCHaO), 4,97 (široký dublet, 1H, J = 18,9 Hz, H $\underline{C}$ HeO), 7,72 (m, 2H, ArH), 8,20 (m, 2H, ArH), 8,58 (s, 1H, ArH).

<sup>13</sup>C-NMR spektrum (75,44 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 13,9 (CH<sub>3</sub>), 20,9 (CH<sub>3</sub>), 24,6 (CH<sub>2</sub>), 61,6 (OCH<sub>2</sub>), 71,1 (OCH), 123,9, 127,4, 130,3, 130,5, 130,6 (arylové CH), 117,9, 128,6, 130,4, 135,6, 140,9, 144,4, 148,2 (arylové C), 166,7 a 170,4 (esterové C=O), 181,7 a 182,5 (chinonové C=O). IČ spektrum (FT, CDCl<sub>3</sub>,  $\nu_{\max}$ ): 1774 (acetátový C=O), 1750 (esterový C=O), 1667, 1643 (chinonový C=O). Hmotavé spektrum (HR): pro C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>) nalezeno: 394,1067, vypočteno 394,1053.

Stupeň 9: Ethylester (1S,3S) a (1R,3R)-[11-acetoxy-1-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]-pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Směs obsahující 257 mg (0,65 mmolu) pyranotetracyklu, který byl získán postupem podle příkladu 1, stupeň 8, 121 mg N-bromsukcinimidu a 15 mg AIBN ve 25 ml tetrachlormethanu se vaří dvě hodiny pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozpouštědlo odstraní oddestilováním ve vakuu. Odparek se nechá reagovat jednu hodinu se 40 ml směsi rozpouštědel tetrahydrofuran-voda v poměru 1 : 1. Většina tetrahydrofuranu se pak odstraní oddestilováním na rotačním odpařováku. Zbylá vodná směs se extrahuje třikrát 30 ml dichlormethanu. Spojené organické vrstvy se promyjí 25 ml postupně vodou a solným roztokem. Po vysušení nad síranem sodným se rozpouštědlo odstraní a odparek se chromatografuje flash chromatografií. Získá se tak 178 mg (67 %) titulního aglykonu, t.t. 190 až 192 °C.

<sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1,25 (t, J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,54 (s, 3H, OCOCH<sub>3</sub>), 2,59 (dd, 1H, J = 11,5 Hz a 19,1 Hz, HCHa), 2,89 (dd, 1H, J = 4,0 Hz a 19,1 Hz, H $\underline{C}$ He), 4,21 (kvartet, 2H, J = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4,73 (dd, 1H, J = 4,1 Hz a 11,6 Hz, OCH), 5,89 (široký singlet, 1H, O $\underline{C}$ H-OH), 7,34 (široký singlet, 1H, vyměnitelný OH), 7,84 (m, 2H, ArH), 8,25 (m, 1H, ArH), 8,34 (m, 1H, ArH), 8,63 (s, 1H, ArH). <sup>13</sup>C NMR spektrum (75,44 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 14,0 (CH<sub>3</sub>),

20,9 (CH<sub>2</sub>), 61,0 (OCH<sub>2</sub>), 64,4 (OCH), 85,9 (O-CH-OH), 120,0, 126,8, 130,8, 130,9, 135,1 (arylové CH), 118,0, 128,5, 130,0, 142,1, 142,7, 147,7 (arylové C), 169,3 a 170,5 (esterové C=O), 180,8 a 183,2 (chinonové C=O). IČ spektrum (FT, CDCl<sub>3</sub>, ν<sub>max</sub>): 3575 (široký pás) (hydroxyl), 1774 a 1750 (esterové C=O), 1670 (chinonový C=O). Hmotné spektrum (HR) vypočteno pro C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub> [M<sup>+</sup>]: 410,1002, nalezeno: 410,1010.

Stupeň 10: Ethylester (1'S,1R,3S) a (1'S,1S,3R)-[11-acetoxy-1(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-O-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno-(2,3-c)pyran-3-yl]-mravenčí kyseliny

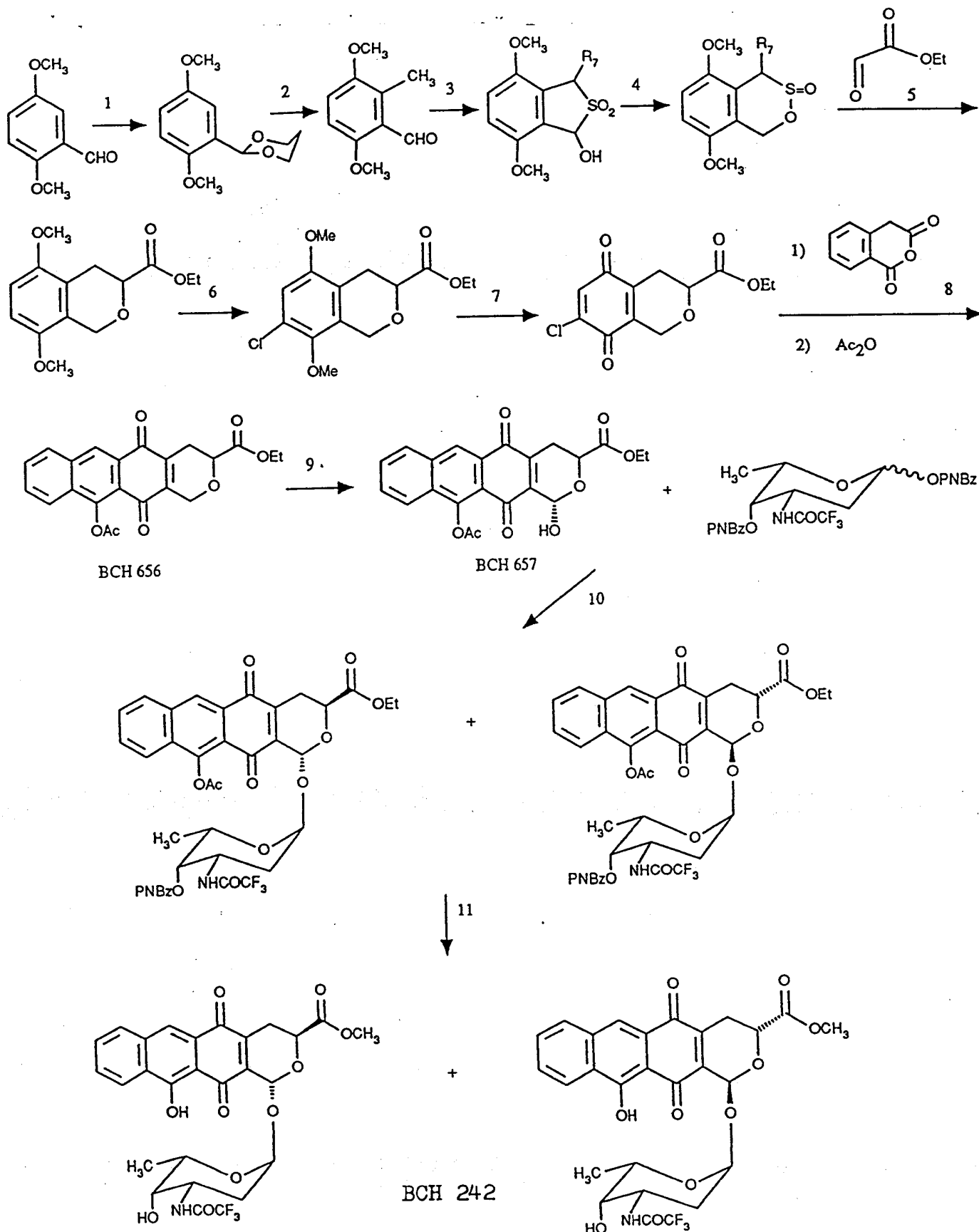
K míchanému a chlazenému (na - 40 °C) roztoku 222 mg (0,41 mmolu) 2,3,6-trideoxy-3-trifluoracetamido-1,4-di-O-p-nitrobenzyl-α-(nebo β)-L-lyxohexapyranosy ve 20 ml směsi rozpouštědel (dichlormethan s etherem v poměru 3 : 1) se přidá 0,15 ml trimethylsilyltrifluormethan-sulfonátu pod argonovou atmosférou a v přítomnosti molekulárního síta (4A). Směs se míchá jednu hodinu při teplotě - 5 °C. Potom se ochladí na -15 °C. Přidá se roztok obsahující 121 mg (0,30 mmolu) pyranoaglykonu připraveného podle stupně 9 v 10 ml dichlormethanu. Směs se míchá dvacet hodin při teplotě - 15 °C. Reakční směs se pak vlije do 50 ml ethylacetátu a nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (1 : 1), zfiltruje a organická vrstva se oddělí, promyje 10 ml vody, 10 ml solného roztoku a vysuší nad síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědel se odparek chromatografuje flash chromatografií, eluce směsí 10 % ethylacetátu v toluenu. Žádané titulní pyranoantracyklinové glykosidy byly získány jako směs (1 : 1) diastereomerů ve výtěžku 65 % (239 mg). Teplota tání: 160 až 162 °C za rozkladu. <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (1'S,1S,3R)diastereomeru (δ): 1,24 (d, 3H, J = 6,5 Hz, CH<sub>3</sub>-6'), 1,37 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,06 (m, 2H, HC-2'), 2,58 (s, 3H, acetyl, CH<sub>3</sub>), 2,74 (dd, 1H, J = 17,5 Hz a 12 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,17 (dd, 1H, J = 19,4 Hz a 3,8 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 4,32 (kvartet, 2H, J = 7,0 Hz,

$\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,42 (široký kvartet, 1H,  $J = 7,1$  Hz, HC-5'), 4,66 (m, 1H, HC-3'), 4,74 (dd, 1H,  $J = 11,9$  Hz a 3,8 Hz,  $\text{OCHC=O}$ ), 5,47 (široký singlet, 1H, HC-4'), 5,75 (široký singlet, 1H, HC-1'), 6,05 (s, 1H, O-CH-O), 6,31 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz, NH), 7,76 (m, 2H, ArH), 8,14 (dm, 2H, ArH), 8,31 (dd, 4H, p-nitrobenzoyl-H), 8,60 (s, 1H, ArH).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (1'S,1R,3S)-diastereomeru ( $\delta$ ): 1,26 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-6}'$ ), 1,35 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,06 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C-2}'$ ), 2,59 (s, 3H, acetyl- $\text{CH}_3$ ), 2,76 (dd, 1H,  $J = 18,8$  Hz, 12 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC=O}$ ), 3,15 (dd, 1H,  $J = 19,4$  Hz a 4,1 Hz,  $\text{HCH}_e\text{CHC=O}$ ), 4,31 (kvartet, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,66 (m, 2H, překryv HC-3' a HC-5'), 4,76 (dd, 1H,  $J = 11,9$  Hz a 4,0 Hz,  $\text{OCHC=O}$ ), 5,44 (široký singlet, 1H, HC-4'), 5,65 (široký singlet, 1H, HC-1'), 6,42 (d, 1H,  $J = 7,4$  Hz, NH), 7,76 (m, 2H, ArH), 8,14 (dublet multipletu) (2H, ArH), 8,32 (dd, 4H, p-nitrobenzoyl-H), 8,60 (s, 1H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 13,9 a 14,0 ( $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), 16,6 a 16,8 ( $6'\text{-CH}_3$ ), 20,9 (acylový  $\text{CH}_3$ ), 24,1 a 24,6 ( $2'\text{-CH}_2$ ), 29,4 a 29,8 ( $4\text{-CH}_2$ ), 45,4 a 45,5 (CHNH), 61,7 a 61,8 (esterový  $\text{OCH}_2$ ), 65,6 a 66,3 ( $5'\text{-OCH}$ ), 66,5 ( $4'\text{-OCH}$ ), 71,8 a 72,4 ( $3\text{-OCH}$ ), 87,9 a 92,7 ( $1\text{-O-CH-O}$ ), 92,7 a 98,0 ( $1'\text{-O-CH-O}$ ), 115,6 (kvartet,  $J = 289,2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 124,0, 127,57, 127,64, 130,5, 130,6, 130,7, 131,18, 131,22 a 135,6 (arylové CH), 118,0, 128,4, 134,6, 134,7, 141,0, 141,5, 142,2, 143,1, 148,3, 151,10, 151,14 (arylové C), 157,1 (kvartet,  $J = 37,7$  Hz,  $\text{COCF}_3$ ), 164,8, 165,2, 169,2, 169,8 a 170,2 (esterový  $\text{C=O}$ ), 181,2 a 183,2 (chinonový  $\text{C=O}$ ). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1775, 1737 (široký pás, esterový  $\text{C=O}$ ), 1670 (chinonový  $\text{C=O}$ ).

Stupeň 11: Methylster (2R,1R,3S) a (1'S,1S,3R)-111-hydroxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-L-lyxohexapyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

V atmosféře argonu za teploty místnosti se nechá roz-

tok obsahující 115 mg (0,13 mmolu) glykosidů, které se připraví podle shora uvedeného stupně 10, v 10 ml suchého methanolu zregovat s 0,16 ml 1,0M methoxidu sodného (methanolický roztok) během dvou hodin. Reakční směs se pak zastaví přidáním tří kapek nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Rozpouštědlo se oddestiluje dosucha. Odparek se míchá pět hodin s pentanem, načež se zfiltruje. Podíl, který se v pentanu nerozpustil, se extrahuje do etheru a zfiltruje. Ether se odpaří. Odparek se chromatografuje flash chromatografií, eluce gradientem rozpouštědel: od 50 % ethylacetátu v toluenu až do 20 % methanolu v ethylacetátu. Získá se titulní heteroantracyklinový glykosid ve výtěžku 74 % (56 mg) jako směs (1 : 1), teplota tání 147 až 150 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): (1'S,1R,3S)-diastereomer: 1,30 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{H}_3\text{C}-6'$ ), 1,88 (m, 1H,  $\text{HaC}-2'$ ), 2,04 (m, 1H,  $\text{HeC}-2'$ ), 2,72 (dd, 1H,  $J = 19,0$  Hz a 12,0 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,18 (dublet dubletu, 1H,  $J = 19,0$  Hz a 3,9 Hz,  $\text{HCH}_e\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,66 (široký singlet, 1H,  $\text{HC}-3'$ ), 3,86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,33 (m, 2H,  $\text{HC}-4'$  a  $\text{HC}-5'$ ), 4,73 (dd, 1H,  $J = 11,8$  Hz a 3,9 Hz,  $\text{O}-\text{CHC}=\text{O}$ ), 5,50 (široký singlet, 1H,  $\text{HC}-1'$ ), 5,88 (singlet, 1H,  $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 6,74 (široký dublet, 1H,  $\text{NH}$ ), 7,74 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7,98 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8,18 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8,50 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): (1'S,1S,3R)-diastereomer: 1,34 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{H}_3\text{C}-6'$ ), 1,88 (m, 1H,  $\text{HaC}-2'$ ), 2,04 (m, 1H,  $\text{HeC}-2'$ ), 2,72 (dd, 1H,  $J = 19,0$  Hz a 12,0 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,18 (dd, 1H,  $J = 19,0$  Hz a 3,9 Hz,  $\text{HCH}_e\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,66 (široký singlet, 1H,  $\text{HC}-3'$ ), 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,33 (m, 1H,  $\text{HC}-4'$ ), 4,59 (široký kvartet, 1H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{HC}-5'$ ), 4,73 (dd, 1H,  $J = 11,8$  Hz a 3,9 Hz,  $\text{O}-\text{CHC}=\text{O}$ ), 5,60 (široký singlet, 1H,  $\text{HC}-1'$ ), 6,04 (s, 1H,  $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 6,74 (široký dublet, 1H,  $\text{NH}$ ), 7,74 (m, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7,98 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8,18 (s, 1H,  $\text{ArH}$ ), 8,50 (m, 1H,  $\text{ArH}$ ). Hmotové spektrum (HR) vypočteno pro  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_{10}$  [ $\text{M}^+$ ]: 579,1353, nalezeno: 579,1358.



Příklad 1: Příprava BCH-242; methylesteru (1'S,1R,3S) a (1'S,1S,3R)-[11-hydroxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3-trifluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

## Příklad 2

### Stupeň 1: p-Nitrobenzylester (5,8-dimethoxyisochroman-3-yl)- mravenčí kyseliny

Používá se stejný způsob jako ve stupni 5 příkladu 1 až na to, že se použije 40 g (0,18 mmolu) p-nitrobenzylglyoxalátu jako hydrátu. Flash chromatografií se získá 58 % (4,1 g) titulní sloučeniny, t.t. 140 až 141 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,84 (dd, 1H,  $J = 16,3$  Hz a 10,3 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,09 (dd, 1H,  $J = 16,2$  Hz a 4,0 Hz,  $\text{HCH}_e\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,39 (dd, 1H,  $J = 10,3$  Hz a 4,0 Hz,  $\text{OCHC}=\text{O}$ ), 4,70 (d, 1H,  $J = 16,0$  Hz,  $\text{HCH}_a\text{O}$ ), 5,07 (d, 1H,  $J = 15,9$  Hz,  $\text{HCH}_e\text{O}$ ), 5,36 (široký singlet, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,67 (široký singlet, 2H, ArH), 7,54 (d, 2H, ArH), 8,24 (d, 2H, ArH).

### Stupeň 2: Methylester (5,8-dimethoxyisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny

K ochlazenému roztoku (na 0 °C), který obsahuje 500 mg (1,34 mmolu) p-nitrobenzylesteru, který byl připraven ve stupni 1, v 10 ml tetrahydrofuranu se v inertní atmosféře přidá 15 ml 0,1M roztoku methoxidu sodného v methanolu. Po desetiminutovém míchání se přidá několik kapek nasyceného vodného chloridu amonného. Rozpuštědlo se odstraní. Flash chromatografie odparku poskytla 282 mg (84 %) žádaného isochromanu, teplota tání 89 až 90 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,80 (široký dublet dubletu, 1H,  $J = 16,9$  Hz a 10,8 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,12 (ddd, 1H,  $J = 17,0$  Hz, 3,9 Hz a 1,4 Hz,  $\text{HCH}_e\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,84 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4,30 (dd, 1H,  $J = 10,8$  Hz, 3,9 Hz,  $\text{OCHC}=\text{O}$ ), 4,70 (dt, 1H,  $J = 16,2$  Hz a 1,5 Hz,  $\text{HCH}_a\text{O}$ ), 5,08 (d, 1H,  $J = 16,2$  Hz,  $\text{HCH}_e\text{O}$ ), 6,67 (dd, 2H, ArH).

### Stupeň 3: Methylester (5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny

K roztoku, který obsahuje 265 mg (1,0 mmolu) isochromanu ze shora uvedeného stupně 2 v 5 ml acetonitrilu se přikape roztok 1,726 g dusičnanu amoceričitého v 5 ml vody

za teploty místnosti. Po desetiminutovém míchání se směs zředí 50 ml methylenchloridu. Organická fáze se oddělí a vodná vrstva se dvakrát extrahuje 25 ml dichlormethanu. Spojený organický extrakt se promyje jednou vodou, jednou solným roztokem a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědel se získá 228 mg (98 %) odparku, o kterém bylo zjištěno, že je asi 95% pyranochinonem, t.t. 55 až 58 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,68 (dddd, 1H, J = 19,0 Hz, 9,0 Hz, 3,7 Hz a 2,8 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 2,93 (doublet septetu, 1H, J = 19,0 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,31 (dd, 1H, J = 9,0 Hz a 4,4 Hz, CH), 4,52 (dt, 1H, J = 18,7 Hz, J' = 3,3 Hz, HCH<sub>a</sub>O), 4,86 (ddd, 1H, J = 18,9 Hz, 2,8 Hz a 1,6 Hz, HCH<sub>e</sub>O), 6,78 (dd, 2H, HC=CH).

Stupeň 4: Methylester [6- a 11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Roztok 2,5M butyllithia (0,20 mmolu) se přidá v atmosféře argonu při teplotě 0 °C k míchanému roztoku 0,07 ml suchého diisopropylaminu ve dvou ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá půl hodiny při teplotě - 78 °C. K LDA se během několika minut přikape roztok 73 mg (0,45 mmolu) anhydridu kyseliny homoftalové ve dvou ml tetrahydrofuranu a pak 100 mg (0,45 mmolu) pyranochinonu ze stupně 3 rozpuštěných ve 3 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá dvacet minut za teploty - 78 °C, nechá se zahřát na teplotu místnosti a míchá se další jednu hodinu. Reakce se zastaví přidáním 5 ml nasyceného vodného chloridu amonného. Potom se směs roztřepe mezi 5 ml 5% kyseliny chlorovodíkové a 50 ml dichlormethanu. Organická vrstva se oddělí, promyje se 10 ml solného roztoku a vysuší se nad síranem sodným. Odpařením rozpouštědel se získá odparek, který se chromatografuje flash chromatografií. Získá se tak pyranotetracyklus ve výtěžku 54 %. Méně polární regioisomer měl t.t. 202 až 204 °C, <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,80 (dd, 1H, J = 19,1 Hz, 9,1 Hz a 3,1 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,11 (dm, 1H, J = 19,1 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,35 (dd, J = 9,1 Hz a 4,3 Hz, OCHC=O),

4,68 (dt, 1H,  $J = 19,0$  Hz a  $3,3$  Hz,  $\text{HCHa-O}$ ), 5,06 (široký d, 1H,  $J = 18,9$  Hz,  $\text{HCHe-O}$ ), 7,71 (m, 2H, ArH), 7,95 (m, 1H, ArH), 8,13 (s, 1H, ArH), 8,46 (m, 1H, ArH), 13,70 (s, 1H, vyměnitelný OH),  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25,7 ( $\text{CH}_2$ ), 53,1 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 63,3 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 72,2 (CHO), 122,7, 125,4, 129,8, 131,1 a 131,9 (arylové CH), 127,6, 128,2, 136,4, 143,0 a 143,4 (arylové C), 163,1 a 171,0 (arylový COH a esterový CO), 182,4 a 187,1 (chinonové CO). Hmotové spektrum (HR) vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_6$  339,0869, nalezeno: 339,0853. Polárnější isomer měl t.t. 225 až 235 (rozkl.)  $^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,85 (ddt, 1H,  $J = 19,0$  Hz a  $9,2$  Hz,  $\text{HCHaCHC=O}$ ), 3,13 (dm, 1H,  $J = 19,0$  Hz,  $\text{HCHeCHC=O}$ ), 3,86 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,37 (dd,  $J = 9,1$  Hz a  $4,3$  Hz,  $\text{OCHC=O}$ ), 4,68 (dt, 1H,  $J = 19,0$  Hz a  $3,4$  Hz,  $\text{HCHa-O}$ ), 5,04 (široký dublet, 1H,  $J = 21,1$  Hz,  $\text{HCHe-O}$ ), 7,73 (m, 2H, ArH), 7,97 (m, 1H, ArH), 8,12 (s, 1H, ArH), 8,50 (m, 1H, ArH), 13,85 (s, 1H, vyměnitelný OH proton).

Stupeň 5: Methylester [6-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Směs obsahující 60 mg (0,18 mmolu) pyranotetracyklu z předcházejícího stupně 4, 0,25 ml anhydridu kyseliny octové, 0,3 ml pyridinu a 6 mg dimethylaminopyridinu ve 20 ml dichlormethanu se míchá přes noc za teploty místnosti v atmosféře argonu. Směs se pak zředí 25 ml dichlormethanu a promyje se postupně dvakrát 15 ml vody, dvakrát 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, jednou 15 ml vody a vysuší se nad síranem sodným. Flash chromatografie odparku poskytla 55 mg (81 %) titulního acetylovaného pyranotetracyklu, t.t. 196 až 198  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,60 (singlet, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,81 (ddt, 1H,  $J = 18,7$  Hz,  $9,1$  Hz a  $3,3$  Hz,  $\text{HCHaCHC=O}$ ), 3,10 (dm, 1H,  $J = 19,0$  Hz,  $\text{HCHeCHC=O}$ ), 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,31 (dd, 1H,  $J = 9,3$  Hz a  $4,2$  Hz, CH), 4,64 (dt, 1H,  $J = 19,0$  Hz a  $3,2$  Hz,  $\text{HCHa-O}$ ), 5,02 široký dublet, 1H,  $J = 19,0$  Hz,  $\text{HCHe-O}$ ), 7,73 (m, 2H, ArH), 8,05 (m, 1H, ArH), 8,13 (m, 1H, ArH), 8,58 (s, 1H, ArH).

Stupeň 6: Methylester (1S,3S) a (1R,3R)-[6-acetoxy-1-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

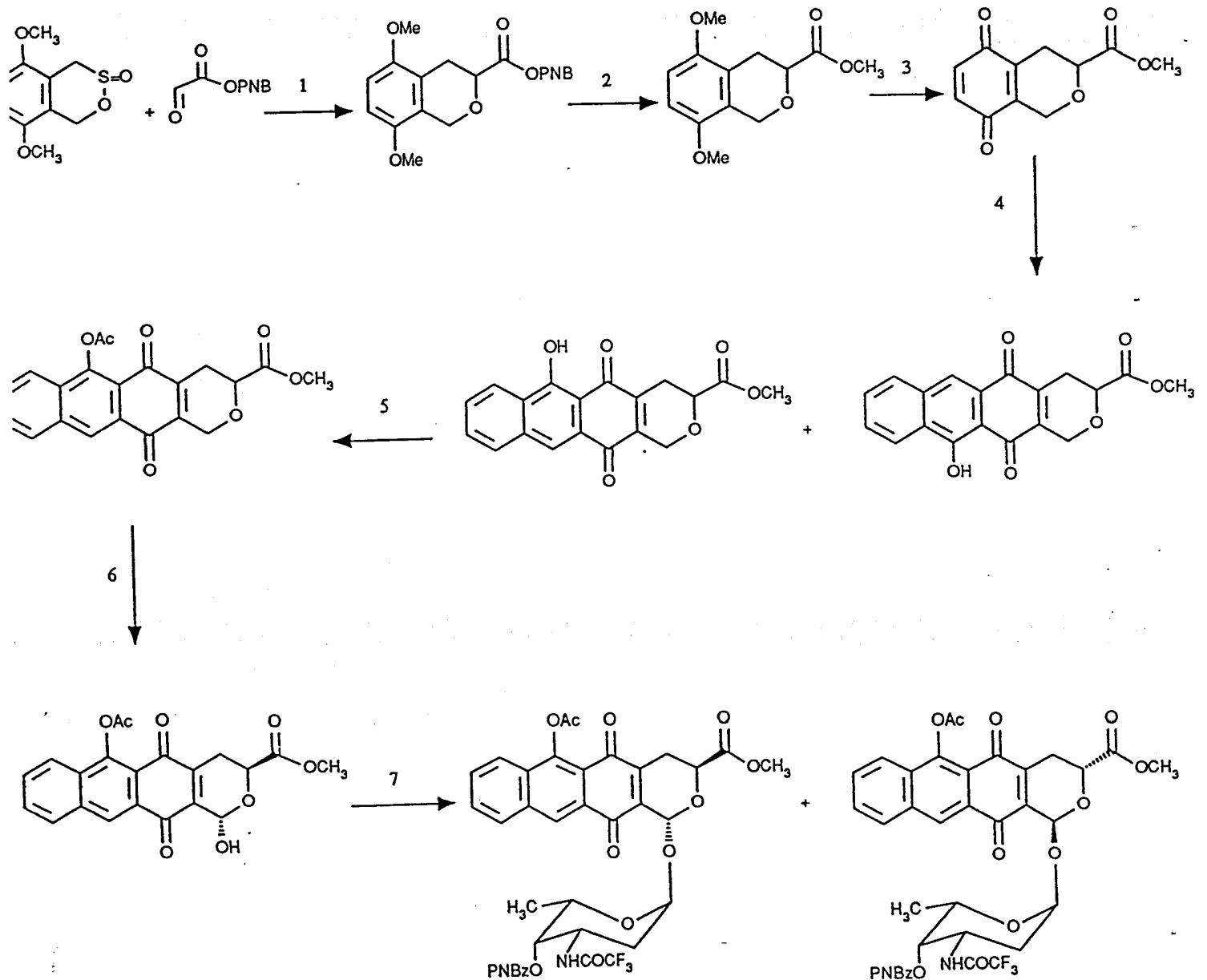
Směs, která obsahuje 47 mg (0,12 mmolu) acetylovaného pyranotetracyklu ze stupně 5, 0,23 mg N-bromsukcinimidu a 0,1 mg AIBN v 5 ml tetrachlormethanu, se vaří dvě hodiny pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odstraní oddestilováním ve vakuu. K odparku se přidá 10 ml směsi tetrahydrofuranu s vodou v poměru 3 : 1. Směs se míchá za teploty místnosti jednu hodinu. Potom se směs extrahuje třemi 10ml podíly dichlormethanu. Spojené organické extrakty se promyjí jednou 10 ml vody a vysuší se nad síranem sodným. Flash chromatografií odparku a odstraněním rozpouštědel z příslušných frakcí se získá 35 mg (71 %) titulního pyranotetracyklického aglykonu, t.t. 190 °C (za rozkladu).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2,60 (dd, 1H,  $J = 19,6$  Hz a 11,8 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC=O}$ ), 3,15 (dd, 1H,  $J = 19,6$  Hz a 4,3 Hz,  $\text{HCH}_e\text{CHC=O}$ ), 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,86 (dd, 1H,  $J = 11,5$  Hz, 4,5 Hz,  $\text{OCHC=O}$ ), 6,21 (d, 1H,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 7,34 (d, 1H,  $J = 6,3$  Hz, vyměnitelný proton hydroxylové skupiny), 7,75 (multiplet, 2H, ArH), 8,1 (m, 2H, ArH), 8,61 (singlet, 1H, ArH).

Stupeň 7: Methylester (1'S,1R,3S) a (1'S,1S,3R)-[6-acetoxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-O-p-nitrobenzyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Glykosidace pyranoantrachinonu ze stupně 6 by se mohla provádět postupem popsaným shora ve stupni 10 v příkladu 1. Titulní pyranoantrachinonový glykosid by se mohl získat v celkovém výtěžku 77 % (t.t. 158 až 160 °C pro isomer 1'S,1S,3R a 225 až 227 °C pro isomer 1'S,1R,3S).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) (1'S,1S,3R)-isomeru: 1,25 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-6}'$ ), 2,06 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C-2}'$ ), 2,62 (s, 3H, acetylová methylová skupina), 2,77 (dd, 1H,  $J = 19,5$  Hz a 11,3 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC=O}$ ), 3,19 (dd, 1H,  $J = 19,3$  Hz

a 3,7 Hz,  $\text{HCHeCHC=O}$ ), 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,42 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,9$  Hz, HC-5'), 4,65 (m, 1H, HC-3'), 4,78 (dd, 1H,  $J = 11,4$  Hz a 3,7 Hz,  $\text{OCHC=O}$ ), 5,48 (široký singlet, 1H, HC-4'), 5,76 (široký singlet, 1H, HC-1'), 6,05 (s, 1H, O-CH-O), 6,35 (d, 1H,  $J = 6,4$  Hz, NH), 7,76 (m, 2H, ArH), 8,12 (m, 2H, ArH), 8,31 (dd, 4H, p-nitrobenzoylové protony), 8,65 (s, 1H, ArH).

$^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) (1'S,1R,3S)-diastereoisomeru: 1,40 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-6}'$ ), 2,06 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C-2}'$ ), 2,61 (s, 3H, acetylová  $\text{CH}_3$  skupina), 2,81 (dd, 1H,  $J = 19,0$  Hz a 11,7 Hz,  $\text{HCHaCHC=O}$ ), 3,19 (dd, 1H,  $J = 19,4$  Hz a 3,9 Hz,  $\text{HCHeCHC=O}$ ), 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,72 (široký multiplet, 3H, překryté HC-5' a HC-3's  $\text{OCHC=O}$ ), 5,46 (široký singlet, 1H, HC-4'), 5,67 (široký singlet, 1H, HC-1'), 6,26 (s, 1H, O-CH-O), 6,41 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz, NH), 7,72 (m, 2H, ArH), 8,18 (dm, 2H, ArH), 8,35 (dd, 4H, p-nitrobenzoylové protony), 8,67 (s, 1H, ArH).



Příklad 2: Příprava methylesteru (1'S,1R,3S) a (1'S,1S,3R)-[6-acetoxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoroacetamido-4'-O-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]-pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Příklad 3

Stupeň 1: Ethyl ester [6- a 11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

K míchanému roztoku 0,07 ml suchého diisopropylaminu ve dvou mililitrech tetrahydrofuranu se v atmosféře argonu přidá roztok 2,5M butyllithia (0,20 mmolu) při teplotě 0 °C. Směs se míchá půl hodiny při teplotě - 78 °C. Během několika minut se k LDA přikape roztok 73 mg (0,45 mmolu) anhydridu kyseliny homoftalové ve dvou mililitrech tetrahydrofuranu a potom 100 mg (0,45 mmolu) pyranochinonu (z předcházejícího stupně) rozpuštěných ve třech ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá dvacet minut při -78 °C, potom se nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se při této teplotě jednu hodinu. Přidáním pěti ml nasyceného vodného chloridu amonného se reakce zastaví. Směs se roztřepe mezi 5 ml 5% kyseliny chlorovodíkové a 50 ml dichlormethanu. Organická vrstva se oddělí, promyje se 10 ml solného roztoku a vysuší se nad síranem sodným. Odparek se chromatografuje flash chromatografií (eluce směsí 10 % ethylacetátu v toluenu). Získá se tak polární složka, která byla náhodně označena jako 6-hydroxytetracyklus. Výtěžek 15 %. Teplota tání 150 až 152 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,36 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CH<sub>3</sub>), 2,84 (ddt, 1H, J = 19,1 a 9,1 Hz, J' = 3,2 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,13 (dm, 1H, J = 19,1 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 4,32 (kvartet, 2H, J = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4,34 (dd, J = 9,1 Hz a 4,3 Hz, OCHC=O), 4,67 (dt, 1H, J = 19,0 Hz a 3,3 Hz, HCH<sub>a</sub>O), 5,06 (široký dublet, 1H, J = 19,0 Hz, HCH<sub>e</sub>-O), 7,71 (multiplet, 2H, ArH), 7,94 (multiplet, 1H, ArH), 8,11 (s, 1H, ArH), 8,47 (multiplet, 1H, ArH), 13,7 (s, 1H, vyměnitelný proton hydroxylové skupiny). <sup>13</sup>C NMR spektrum (75,44 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 14,0 (CH<sub>3</sub>), 24,4 (CH<sub>2</sub>), 61,6 a 63,2 (OCH<sub>2</sub>), 71,7 (OCH), 121,9, 125,0, 129,4, 130,7, 131,5 (arylové CH), 127,2, 127,6, 131,0, 136,0, 141,7, 144,2, 162,7 (arylové C), 170,4 (esterový C=O), 183,5 a 187,5 (chinonový C=O). IČ spektrum (FT, CDCl<sub>3</sub>, ν<sub>max</sub>): 3405 (široký pás, OH),

1748 (esterový C=O), 1660, 1644 (chinonový C=O), 1609 (C=C). Hmotové spektrum (HR) vypočteno pro  $C_{20}H_{16}O_6$  [ $M^{+}$ ]: 352,0947, nalezeno: 352,0997.

Méně polární složka, která byla náhodně označena jako ethylester [11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny, byla získána ve výtěžku 32 %. Teplota tání: 149 až 150 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,35 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $CH_3$ ), 2,78 (ddt, 1H,  $J = 3,4$  Hz, 9,1 Hz a 19,0 Hz,  $HCH_a$ ), 3,07 (dm, 1H,  $J = 19,0$  Hz,  $HCH_e$ ), 4,31 (překryto s dd, 3H,  $OCH_2$  a OCH), 4,65 (dt, 1H,  $J = 3,3$  Hz a 18,8 Hz,  $HCH_a$ ), 5,04 (bd, 1H,  $J = 18,8$  Hz,  $HCH_e$ ), 7,71 (m, 2H, ArH), 7,93 (dd, 1H,  $J = 1,3$  Hz a 7,3 Hz, ArH), 8,07 (s, 1H, ArH), 8,43 (dd, 1H,  $J = 1,2$  Hz a 7,2 Hz, ArH);  $^{13}C$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 13,9 ( $CH_3$ ), 24,8 ( $CH_2$ ), 61,6 ( $OCH_2$ ), 71,6 (OCH), 122,1, 124,8, 129,3, 130,6, 131,4 (arylové CH), 106,1, 127,0, 127,6, 135,7, 142,6, 143,0, 162,6 (CH), 170,3 (esterový C=O), 182,0 a 186,0 (C=O chinonu). IČ spektrum (FT,  $CDCl_3$ ,  $\nu_{max}$ ): 3590 (široký pás, OH), 1748 (esterový C=O), 1662, 1645 (C=O chinonu), 1607 (C=C). Hmotové spektrum: (HR): pro  $C_{20}H_{16}O_6$  vypočteno [ $M^{+}$ ]: 352,0947, nalezeno: 352,0946. Vedle toho byl izolován ethylester (5,12-dihydroxy-6,11-dioxo-3,4,6,11-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny, BCH-650, ve výtěžku 10 %. Teplota tání: 153 až 154 °C.  $^1H$  NMR spektrum (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,36 (triplet, 3H,  $J = 6,0$  Hz,  $CH_3$ ), 2,96 (ddt, 1H,  $J = 2,0$  Hz, 10,1 Hz a 18,2 Hz,  $HCH_a$ ), 3,26 (ddd, 1H,  $J = 1,8$  Hz, 4,0 Hz a 18,3 Hz,  $HCH_e$ ), 4,33 (kvartet, 2H,  $J = 6,2$  Hz,  $OCH_2$ ), 4,37 (dd, 1H,  $J = 4,0$  Hz a 10,0 Hz, OCH), 4,82 (dt,  $J = 2,0$  Hz a 17,6 Hz, O- $HCH_a$ ), 5,23 (d, 1H,  $J = 17,5$  Hz, O- $HCH_e$ ), 7,85 (m, 2H, ArH), 8,35 (m, 2H, ArH), 13,17 (s, 1H, ArOH), 13,34 (s, 1H, ArOH).

Stupeň 2: Ethylester [6-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny  
Směs, která obsahuje 60 mg (0,18 mmolu) polárnějšího

pyranotetracyklu z předcházejícího stupně, 0,25 ml anhydridu kyseliny octové, 0,3 ml pyridinu a 6 mg dimethylaminopyridinu ve 20 ml dichlormethanu se míchá přes noc za teploty místnosti v atmosféře argonu. Směs se pak zředí 25 ml dichlormethanu a promyje se postupně 15 ml vody, dvakrát 10 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, jednou 15 ml vody a vysuší se nad síranem sodným. Flash chromatografií odparku se získá 55 mg (81 %) titulního acetylovaného pyranotetracyklu, t.t. 196 až 198 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,34 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,63 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,78 (ddt, 1H,  $J = 3,3$  Hz, 9,1 Hz a 18,7 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 3,10 (dm, 1H,  $J = 19,0$  Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 4,29 (kvartet, 2H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4,31 (dd, 1H,  $J = 4,2$  Hz, 9,3 Hz,  $\text{OCH}$ ), 4,61 (dt, 1H,  $J = 3,2$  Hz a 19,0 Hz,  $\text{HCH}_a\text{-O}$ ), 5,02 (bd, 1H,  $J = 19,0$  Hz,  $\text{HCH}_e\text{-O}$ ), 7,73 (m, 2H, ArH), 8,05 (m, 1H, ArH), 8,13 (m, 1H, ArH), 8,58 (s, 1H, ArH). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1773, 1751 (C=O esteru), 1667 a 1644 (C=O chinonu), 1618 (C=C). Hmotové spektrum (HR): pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_7$  vypočteno  $[M^+]$ : 394,1053, nalezeno: 394,1020.

Stupeň 3: Ethylester (1S,3S) a (1R,3R)-[6-acetoxy-1-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]-pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Směs, která obsahuje 47 mg (0,12 mmolu) acetylovaného pyranotetracyklu, 0,23 mg N-bromsukcinimidu a 0,1 mg AIBN v 5 ml tetrachlormethanu, se vaří dvě hodiny pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se pak odstraní oddestilováním ve vakuu. K odparku se přidá 10 ml směsi tetrahydrofuranu s vodou v poměru 3 : 1. Po jedné hodině míchání za teploty místnosti se směs extrahuje třemi 10ml dávkami dichlormethanu. Spojené organické extrakty se promyjí jednou 10 ml vody a vysuší se nad síranem sodným. Flash chromatografií odparku se po oddestilování rozpouštědla z příslušných frakcí získá 35 mg (71 %) pyranotetracyklického aglykonu, teplota tání 215 až 220 °C (rozkl).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,35 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,61 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,71 (dd, 1H,  $J = 19,6$  Hz a 11,8 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC=O}$ ), 3,15 (dd, 1H,

$J = 19,6$  Hz a  $4,3$  Hz,  $\text{HCHeCHC=O}$ ),  $4,32$  (kvartet,  $2\text{H}$ ,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ),  $4,86$  (dd,  $1\text{H}$ ,  $J = 11,5$  Hz a  $4,5$  Hz,  $\text{OCHC=O}$ ),  $6,22$  (s,  $1\text{H}$ ,  $\text{CHOH}$ ),  $7,74$  (m,  $2\text{H}$ , ArH),  $8,12$  (m,  $2\text{H}$ , ArH),  $8,61$  (s,  $1\text{H}$ , ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $75,44$  MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ):  $13,9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $20,9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $24,7$  ( $\text{CH}_2$ ),  $60,9$  ( $\text{OCH}_2$ ),  $64,6$  ( $\text{OCH}$ ),  $85,9$  ( $\text{O-CH-O}$ ),  $124,1$ ,  $126,7$ ,  $130,8$ ,  $130,9$  a  $131,0$  (arylové CH),  $118,1$ ,  $126,6$ ,  $129,7$ ,  $135,3$ ,  $141,1$ ,  $143,9$  a  $147,6$  (arylové C),  $169,3$ ,  $170,5$  ( $\text{C=O}$  esteru),  $181,3$  a  $182,6$  ( $\text{C=O}$  chinonu). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ):  $3365$  (široký pás, OH),  $1774$  a  $1748$  ( $\text{C=O}$  esteru),  $1668$  ( $\text{C=O}$  chinonu). Hmotové spektrum (HR): pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_8$   $[\text{M}^+]$  vypočteno:  $410,1002$ , nalezeno:  $410,1009$ .

Stupeň 4: Ethylester ( $1'S,1R,3S$ ) a ( $1'S,1S,3R$ )-[6-acetoxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-*o*-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-*c*]pyran-3-yl]-mrávenčí kyseliny

Glykosidace pyranoantrachinonu ze stupně 3 shora uvedeného se může provádět následujícím postupem popsáním ve stupni 10 příkladu 1. Titulní glykosid pyranoantrachinonu se získá v celkovém výtěžku 77 %, t.t.  $158$  až  $160$  °C ( $1'S,1S,3R$ ) a  $225$  až  $227$  °C ( $1'S,1R,3S$ ).  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $300$  MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): ( $1'S,1S,3R$ )-diastereoisomeru:  $1,25$  (d,  $3\text{H}$ ,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3-6'$ ),  $1,36$  (t,  $3\text{H}$ ,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $2,06$  (m,  $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2-2'$ ),  $2,62$  (s,  $3\text{H}$ , acetylová  $\text{CH}_3$ ),  $2,77$  (dd,  $1\text{H}$ ,  $J = 19,5$  Hz a  $11,3$  Hz,  $\text{HCHaCHC=O}$ ),  $3,19$  (dd,  $1\text{H}$ ,  $J = 19,3$  a  $3,7$  Hz,  $\text{HCHeCHC=O}$ ),  $4,31$  (kvartet,  $2\text{H}$ ,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ),  $4,42$  (široký kvartet,  $1\text{H}$ ,  $J = 6,9$  Hz, HC-5'),  $4,65$  (m,  $1\text{H}$ , HC-3'),  $4,78$  (dd,  $1\text{H}$ ,  $J = 11,4$  Hz a  $3,7$  Hz,  $\text{OCHC=O}$ ),  $5,48$  (široký singlet,  $1\text{H}$ , HC-4'),  $5,76$  (široký singlet,  $1\text{H}$ , HC-1'),  $6,05$  (s,  $1\text{H}$ ,  $\text{O-CH-O}$ ),  $6,35$  (d,  $1\text{H}$ ,  $J = 6,4$  Hz, NH),  $7,76$  (m,  $2\text{H}$ , ArH),  $8,12$  (m,  $2\text{H}$ , ArH),  $8,31$  (dublet dubletu,  $4\text{H}$ , p-nitrobenzoylové protony),  $8,65$  (s,  $1\text{H}$ , ArH).  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $300$  MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) ( $1'S,1R,3S$ )-diastereoisomeru:  $1,40$  (d,  $3\text{H}$ ,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3-6'$ ),  $1,37$  (t,  $3\text{H}$ ,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ),  $2,06$  (m,  $2\text{H}$ ,

H<sub>2</sub>C-2'), 2,61 (s, 3H, acetová CH<sub>3</sub> skupina), 2,81 (dd, 1H, J = 19,0 Hz a 11,7 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,19 (dd, 1H, J = 19,4 Hz a 3,9 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 4,31 (kvartet, 2H, J = 7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4,72 (široký multiplet, 3H, překryté HC-5', HC-3' a OCHC=O), 5,46 (široký singlet, 1H, HC-4'), 5,67 (široký singlet, 1H, HC-1'), 6,26 (s, 1H, O-CH-O), 6,41 (d, 1H, J = 8,0 Hz, NH), 7,72 (m, 2H, ArH), 8,18 (dm, 2H, ArH), 8,35 (dd, 4H, p-nitrobenzoylové protony), 8,67 (s, 1H, ArH). <sup>13</sup>C NMR spektrum směsi diastereomerů (75,44 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 14,3 a 14,5 (COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17,0 a 17,2 (6'-CH<sub>3</sub>), 21,4 (acylová CH<sub>3</sub>), 24,9 a 25,4 (2'-CH<sub>2</sub>), 29,9 a 30,0 (4-CH<sub>2</sub>), 45,9 a 46,0 (CHNH), 62,1 a 62,2 (esterová CH<sub>2</sub>O skupina), 66,2 a 66,8 (5'-OCH), 66,9 a 67,1 (4'-OCH), 72,2 a 72,8 (3-OCH), 88,0 a 92,7 (1-O-CH-O), 92,8 a 98,7 (1'-O-CH-O), 113,1 (kvartet, J = 287,1 Hz, CF<sub>3</sub>), aromatické CH: 124,5, 127,8, 128,1, 131,0, 131,2, 131,6, 131,7, 135,0, aromatické kvarterní atomy uhlíku: 118,5, 128,9, 130,9, 131,0, 131,2, 134,97, 138,16, 138,23, 139,5, 140,0, 144,9, 145,8, 148,85, 148,94, 151,7, 157,5, (kvartet, J = 37,3 Hz, COCF<sub>3</sub>), 165,4, 165,7, 169,6, 169,7, 170,1 a 170,5 (C=O esteru), 182,0, 182,3, 182,7 (C=O chinonu). IČ spektrum (FT, CDCl<sub>3</sub>, ν<sub>max</sub>): 1774, 1737 (široký pás esterového C=O), 1669 (C=O chinonu), 1532 (amid).

Stupeň 5: Ethylaester [6-acetoxy-11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny a ethylester [11-acetoxy-6-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Směs, která obsahuje 387 mg (1,1 mmolu) neacetylovaného pyranotetracyklu získaného podle stupně 1 shora, 2,5 g octanu olovičitého, 60 ml octové kyseliny a 30 ml dichlormethanu, se míchá 48 hodin pod argonem za teploty místnosti. Směs se pak zředí 100 ml dichlormethanu, extrahuje dvakrát 50 ml vody a vysuší nad síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla se získá odparek, který obsahuje titulní sloučeninu. <sup>13</sup>C NMR spektrum (75,44 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 13,94, 20,66, 20,80, 24,98,

25,68, 61,57, 61,70, 63,60, 63,67, 71,97, 72,07, 126,76, 126,82, 127,48, 127,53, 134,19, 135,04, 157,10, 159,03, 170,46, 170,52, 181,37, 188,78, 188,82. IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1759,8 a 1754,5 (C=O esteru), 1671,7 a 1634,7 (C=O chinonu).

Stupeň 6: Ethyl[ester [6,11-diacetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Odparek ze stupně 5 shora uvedeného se přidá k roztoku obsahujícímu 5 ml anhydridu kyseliny octové, 6 ml pyridinu a 60 mg dimethylaminopyridinu v 50 ml dichlormethanu. Směs se pak míchá ze teploty místnosti přes noc pod argonem. Potom se přidá 50 g ledu. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se dvakrát 50 ml dichlormethanu. Spojené organické extrakty se pak postupně promyjí jednou 25 ml vody, dvakrát 25 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, 25 ml vody, 25 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědel se odparek chromatografuje flash chromatografií. Získá se tak 175 mg (35 %) titulního bisacetylovaného pyranoantrachinonu, t.t. 203 až 205 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,36 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,50 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,54 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 3,05 (široký multiplet, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHC=O}$ ), 4,35 (maskovaný dublet dubletu, 1H,  $\text{OCHC=O}$ ), 4,32 (kvartet, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,75 (široký dublet, 1H,  $J = 16,7$  Hz,  $\text{HCH}_a\text{-O}$ ), 5,11 (široký dublet, 1H,  $J = 16,5$  Hz,  $\text{HCH}_e\text{-O}$ ), 7,75 (m, 2H, ArH), 8,16 (m, 2H, ArH). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1771 (široký signál CO esteru), 1677 (C=O chinonu), 1591 (C=C). Hmotové spektrum (HR): pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_{19}$  vypočteno: 451,1029, nalezeno: 451,1061.

Stupeň 7: Ethylester (1S,3S) a (1R,3R)-[11-acetoxy-1,6-dihydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Směs, která obsahuje 75 mg (0,17 mmolu) pyranotetracyklu z předcházejícího stupně 6, 32 mg (0,17 mmolů) N-bromsukcinimidu a 1 mg AIBN v 15 ml tetrachlormethanu, se vaří 2,5 ho-

diny pod zpětným chladičem v atmosféře argonu. Po odstranění rozpouštědla se k odparku přidá 25 ml směsi tetrahydrofuranu s vodou (v poměru 4 : 1) a odparek se míchá 0,5 hodiny. Směs se pak třikrát extrahuje 25 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se promyjí 25 ml vody, 25 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla se odparek chromatografuje flash chromatografií. Získá se tak 61 mg (77 %) žádaného bisacetylovaného tetracyckického aglykonu, t.t. 220 až 250 °C, rozkl.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1,25 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,42 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,35 (široký multiplet, 1H,  $\text{HCHa}$ ), 2,47 (široký multiplet, 1H,  $\text{HCHe}$ ), 4,21 (kvartet, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4,42 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6,11 (d, 1H,  $J = 5,8$  Hz,  $\text{O-CH-OH}$ ), 7,42 (dublet, 1H,  $J = 5,8$  Hz, vyměnitelný hydroxylový proton), 7,95 (m, 2H, ArH), 8,12 (m, 1H, ArH), 8,22 (m, 1H, ArH), 13,3 (s, 1H, vyměnitelný hydroxylový proton na ArOH). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3690 (OH), 3500 a 3700 (široký pás OH), 1764 a 1730 ( $\text{C=O}$  esteru), 1668 a 1636 ( $\text{C=O}$  chinonu), 1601 ( $\text{C=C}$ ). Hmotové spektrum (HR): pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_9$  [ $\text{M}^+$ ] vypočteno: 425,0951, nalezeno: 425,0948.

Stupeň 8: Ethyl ester (1'S,1R,3S) a (1'S,1S,3R) [11-hydroxy-6-acetoxy-1-(2',3'-6'-trideoxy-3'-trifluoroacetamido-4'-O-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexapyranos)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]-pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Tyto sloučeniny byly získány ve výtěžku 61 % postupem v podstatě podobným jako shora popsáno ve stupni 10 v příkladu 1 s tím, že se použije aglykon ze shora uvedeného postupu stupně 7. Teplota tání: 155 až 158 °C (1'S,1S,3R)-isomeru a 182 až 184 °C (1'S,1R,3S)-isomeru.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) méně polárního (1'S,1S,3R)-isomeru: 1,26 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{H}_3\text{C-6}'$ ), 1,39 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,21 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C-2}'$ ), 2,54 (s, 3H,  $\text{O=C-CH}_3$ ), 2,88 (m, 1H,  $\text{HCHaCHC=O}$ ), 3,13 (m, 1H,  $\text{HCHeCHC=O}$ ), 4,37 (kvartet, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4,49 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,5$  Hz,

HC-5'), 4,67 (m, 1H, HC-3'), 4,83 (dd, 1H,  $J = 11,6$  Hz a 4,45 Hz, OCHC=O), 5,49 (široký singlet, 1H, HC-4'), 5,77 (široký singlet, 1H,  $W$  menší než 6 Hz, HC-1'), 6,21 (s, 1H, O-CH-O), 6,24 (d, 1H,  $J = 9,1$  Hz, NH), 7,84 (m, 2H, ArH), 8,60 (m, 2H, ArH), 8,33 (dd, 4H, p-nitroarylový H), 13,54 (s, 1H, vyměnitelný proton hydroxylové skupiny).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3, \delta$ ) (1'S,1R,3S)-diastereomeru: 1,29 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{H}_3\text{C}-6'$ ), 1,37 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,08 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}-2'$ ), 2,88 (široký multiplet, 1H,  $\text{HCH}_a\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,11 (široký multiplet, 1H,  $\text{HCH}_e\text{CHC}=\text{O}$ ), 4,25 (kvartet, 2H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4,67 (m, 1H, HC-3'), 4,81 (m, 1H, HC-5'), 4,85 (m, 1H, OCHC=O), 5,45 (široký singlet, 1H, HC-4'), 5,71 (široký singlet, 1H, H-C-1'), 6,37 (široký dublet, 1H,  $J = 9$  Hz, NH), 6,39 (s, 1H, O-CH-O), 7,85 (m, 2H, ArH), 8,30 (m, 2H, ArH), 8,33 (dd, 4H, p-nitroarylové protony), 13,66 (s, 1H, vyměnitelný OH proton). IR spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3, \nu_{\text{max}}$ ): 3431 (OH), 1737 (široký signál, C=O esteru), 1674 (C=O chinonu), 1595 (C=C).

Stupeň 9: Methylester (1'S,1S,3R) a (1'S,1R,3S) [11-hydroxy-1-(2',3'-6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-hydroxy-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mraňenčí kyseliny, sloučeniny BCH-692 a BCH-691

Odstraněním chránicí skupiny popsané ve stupni 11 příkladu 1 (dělané za teploty místnosti) se získají titulní sloučeniny ve výtěžku 65 %. Méně polární sloučenině byla přiřazena struktura BCH-692.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 1,31 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,87 (dt, 1H,  $J = 3,8$  Hz a 13,5 Hz, 2'- $\text{HCH}_a$ ), 2,04 (dd, 1H,  $J = 5,2$  Hz a 13,4 Hz, 2'- $\text{HCH}_e$ ), 2,76 (dd, 1H,  $J = 11,8$  Hz a 19,5 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 3,18 (dd, 1H,  $J = 3,9$  Hz a 19,5 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 3,64 (široký singlet, 1H, 4'-CH), 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,23 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,6$  Hz, 5'-CH), 4,39 (m, 1H, 3'-CH), 4,75 (dd, 1H,  $J = 3,9$  Hz a 11,8 Hz, O-CH), 5,59 (široký dublet, 1H,  $J = 3,5$  Hz, 1'-CH), 6,02 (s, 1H, O-CH-O), 6,71 (široký dublet, 1H,  $J = 9,1$  Hz, NH), 7,72 (m, 2H, ArH), 7,96 (m, 1H, ArH), 8,15 (s, 1H, ArH), 8,48 (m, 1H, ArH), 13,75 (s, 1H, ArOH).

Polárnější sloučenina byla označena BCH-691.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,40 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,88 (m, 2H,  $2'-\text{CH}_2$ ), 2,75 (dd, 1H,  $J = 11,7$  Hz, 19,7 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 3,17 (dd, 1H,  $J = 4,1$  Hz a 19,7 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 3,64 (široký singlet, 1H,  $4'-\text{CH}$ ), 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,31 (m, 1H,  $3'-\text{CH}$ ), 4,58 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,7$  Hz,  $5'-\text{CH}$ ), 4,71 (dd, 1H,  $J = 4,1$  Hz a 11,6 Hz,  $\text{O}-\text{CH}$ ), 5,49 (široký singlet, 1H,  $1'-\text{CH}$ ), 6,19 (s, 1H,  $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 6,72 (široký dublet, 1H,  $J = 7,9$  Hz, NH), 7,70 (m, 2H, ArH), 7,97 (široký dublet, 1H,  $J = 7,4$  Hz, ArH), 8,17 (s, 1H, ArH), 8,47 (široký dublet, 1H,  $J = 7,4$  Hz, ArH), 13,8 (s, 1H, ArOH). Je možné získat malá množství sloučeniny BCH-673 (5 až 10 %). Spektrální data byla podobná jako u sloučeniny BCH-691 až na přítomnost ethylesterové skupiny.

Stupeň 10: Methylester (1'S,1S,3R) a (1'S,1R,3S) (11-hydroxy-6-methoxy-1-[2',3',6'-trideoxy-3-trifluoroacetamido-4'-hydroxy-L-lyxohexopyranosol]-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny, sloučeniny BCH-674 a BCH-675

Odstraňování chránicích skupin se provede jak popsáno ve stupni 9, ale při teplotě  $-15^\circ\text{C}$ . BCH-674 bylo přiřazeno sloučenině s následujícími daty:  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,33 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,89 (m, 2H,  $2'-\text{CH}_2$ ), 2,89 (dd, 1H,  $J = 12,2$  a 18,6 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 3,31 (dd, 1H,  $J = 4,2$  Hz a 18,6 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 3,62 (široký singlet, 1H,  $4'-\text{CH}$ ), 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,92 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,35 (m, 1H,  $3'-\text{CH}$ ), 4,53 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,6$  Hz,  $5'-\text{CH}$ ), 5,49 (široký singlet, 1H,  $1'-\text{CH}$ ), 6,25 (s, 1H,  $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 6,76 (široký dublet, 1H, NH), 7,82 (m, 2H, ArH), 8,24 (m, 2H, ArH), 12,54 (s, 1H, ArOH).

Označení BCH-675 bylo přiřazeno sloučenině s následujícími daty:  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,28 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,87 (m, 1H,  $2'-\text{HCH}_a$ ), 2,04 (m, 1H,  $2'-\text{HCH}_e$ ), 2,86 (dd, 1H,  $J = 12,1$  Hz, 18,4 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 3,32

(dd, 1H,  $J = 3,9$  Hz a  $18,3$  Hz, H $\underline{C}$ He), 3,63 (široký singlet, 1H, 4'-CH), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,20 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,6$  Hz, 5'-CH), 4,33 (m, 1H, 3'-CH), 4,83 (dd, 1H,  $J = 3,9$  Hz,  $12,1$  Hz, O-CH), 5,51 (široký singlet, 1H, 1'-CH), 6,13 (s, 1H, O-CH-O), 6,75 (široký dublet, 1H,  $J = 8$  Hz, NH), 7,27 (m, 2H, ArH), 8,27 (m, 2H, ArH), 13,6 (1H, ArOH).

Stupeň 11: Ethylester (1'S,1R,3S) a (1'S,1S,3R) (6'-hydroxy-5,12-dioxo-1-(3'-trifluoracetamido-1-daunosaminyl)-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)mřavěncí kyseliny

V atmosféře argonu (při 28 °C) se roztok, který obsahuje 196 mg (0,25 mmolu) glykosidu ze stupně 4 shora uvedeného v 50 ml suchého methanolu, nechá zreagovat celkem s 5 ekvivalenty (0,25 ml) 4,37M methanolickeho roztoku methoxidu sodného, který byl k reakční směsi přidáván podle postupu reakce. Reakce se pak zastaví přidáním nasyceného vodného chloridu amonného a extrahuje se dichlormethanem (dvakrát 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (dvakrát 75 ml) a vysuší nad síranem sodným. Vyčištěním na HPLC se získá 7,8 mg (5% výtěžek) 1'S,1R,3S-diastereomeru BCH-681, t.t. 200 °C (rozkl). <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1,35 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,42 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz, H<sub>3</sub>C-6'), 1,89 (2H, HaC-2' a HeC-2'), 2,76 (dd, 1H,  $J = 19,6$  a  $11,4$  Hz, HCHaCHC=O), 3,19 (dd, 1H,  $J = 19,6$  Hz a  $4,1$  Hz, HCHeCHC=O), 3,64 (široký singlet, 1H, HC-4'), 4,31 (kvartet, 2H,  $J = 7,2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,32 (m, 1H, HC-3'), 4,61 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,5$  Hz, HC-5'), 4,69 (dd, 1H,  $J = 11,8$  Hz a  $4,2$  Hz, O-CH), 5,48 (široký singlet, 1H, HC-1'), 6,17 (s, 1H, O-CH-O), 6,73 (široký dublet, 1H, NH), 7,74 (m, 2H, ArH), 7,96 (m, 1H, ArH), 8,13 (s, 1H, ArH), 8,51 (m, 1H, ArH), 13,83 (s, 1H, ArOH).

Byl získán také 1'S,1S,3R-diastereomer označený BCH-684 ve výtěžku 2 % (2,9 mg). Teplota tání: 175 °C (za rozkladu). <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1,32 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,

H<sub>3</sub>C-6'), 1,38 (t, 3H, J = 7,2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,85 (m, 1H, HaC-2'), 2,02 (m, 1H, HeC-2'), 2,62 (dd, 1H, J = 19,5 Hz a 11,8 Hz, HCHaCHC=O), 3,21 (dd, 1H, J = 19,5 Hz a 4,0 Hz, HCHeCHC=O), 3,65 (široký singlet, 1H, HC-4'), 4,25 (široký kvartet, 1H, HC-5'), 4,35 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> a HC-4'), 4,75 (dd, 1H, J = 12,0 Hz a 3,8 Hz, OCHC=O), 5,61 (široký singlet, 1H, HC-1'), 6,02 (s, H, O-CH-O), 6,72 (široký dublet, 1H, NH), 7,75 (m, 2H, ArH), 7,98 (m, 1H, ArH), 8,12 (s, 1H, ArH), 8,52 (m, 1H, ArH), 13,86 (s, 1H, Ar-OH).

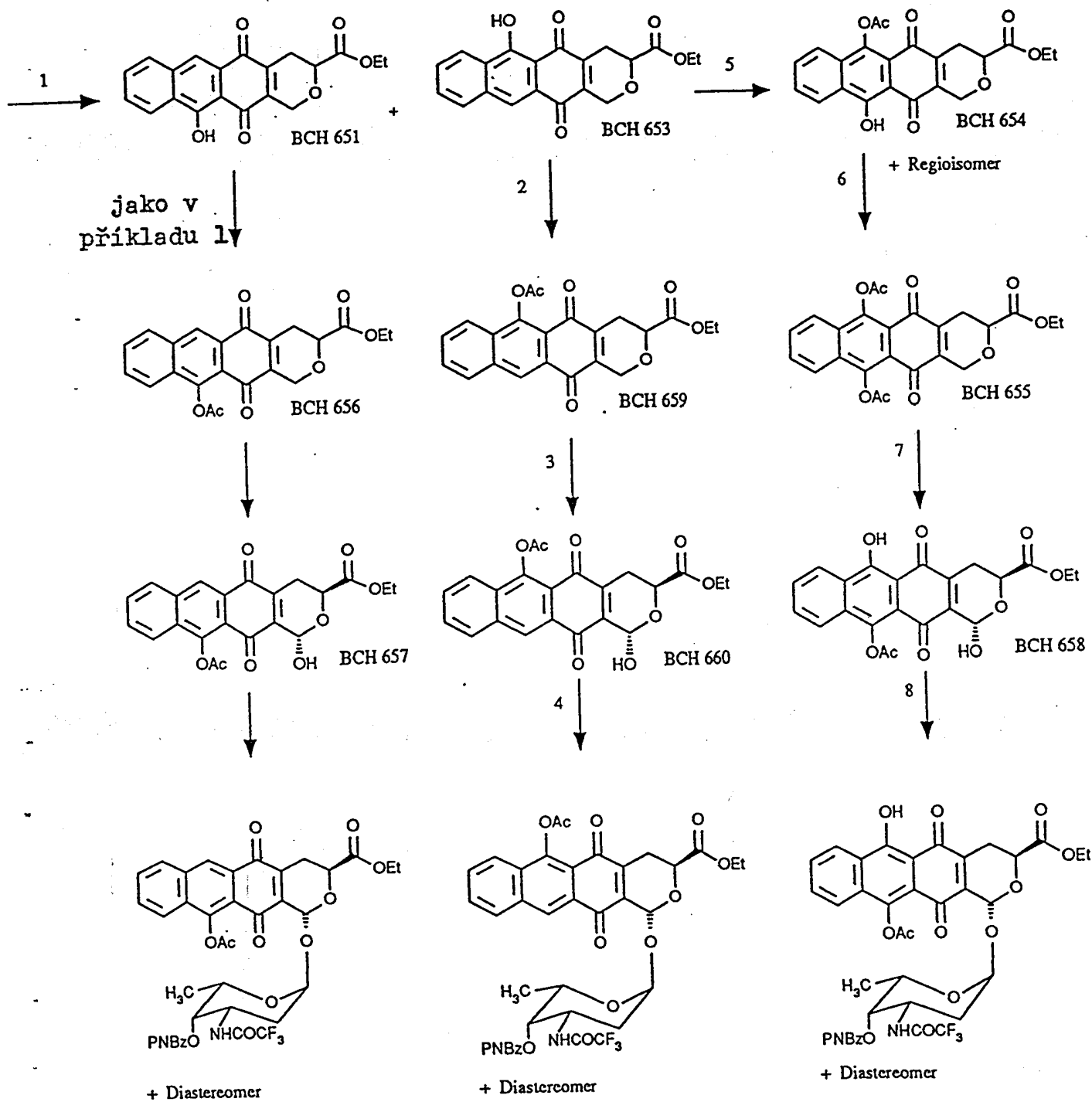
Sloučeninu BCH-706 bylo možné izolovat z HPLC v 2% výtěžku. NMR spektrum této sloučeniny je podobné jako spektrum získané pro sloučeninu BCH-684 až na přítomnost signálů protonů methoxyesterové skupiny při 3,87 ppm místo signálu ethylesterové skupiny.

Ve výtěžku 17 % byla získána také sloučenina BCH-683. Tato sloučenina má následující fyzikální vlastnosti: t.t. 190 až 215 °C (rozkl.). <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,41 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1,89 (m, 2H, 2'-CH<sub>2</sub>), 2,78 (dd, 1H, J = 11,8 Hz a 19,2 Hz, HCHa), 3,20 (dd, 1H, J = 4,0 Hz a 19,6 Hz, HCHe), 3,66 (široký singlet, 1H, 4'-CH), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,34 (m, 1H, 3'-CH), 4,63 (široký kvartet, 1H, H = 6,6 Hz, 5'-CH), 4,73 (dd, 1H, J = 4,0 Hz a 11,8 Hz, O-CH), 5,49 (široký singlet, 1H, 1'-CH), 6,18 (s, 1H, O-CH-O), 6,77 (široký dublet, 1H, J = 7,1 Hz, NH), 7,74 (m, 2H, ArH), 7,98 (dd, 1H, J = 2,4 Hz a 7,1 Hz, ArH), 8,14 (s, 1H, ArH), 8,52 (dd, 1H, J = 2,4 Hz a 7,1 Hz, ArH), 13,8 (s, 1H, ArOH).

Stupeň 12: Ethylester (1'S,1R,3S) a (1'S,1S,3R) (6-hydroxy-11-methoxy-5,12-dioxo-1-(3'-trifluoracetamido-1-daunosaminyloxy)-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny

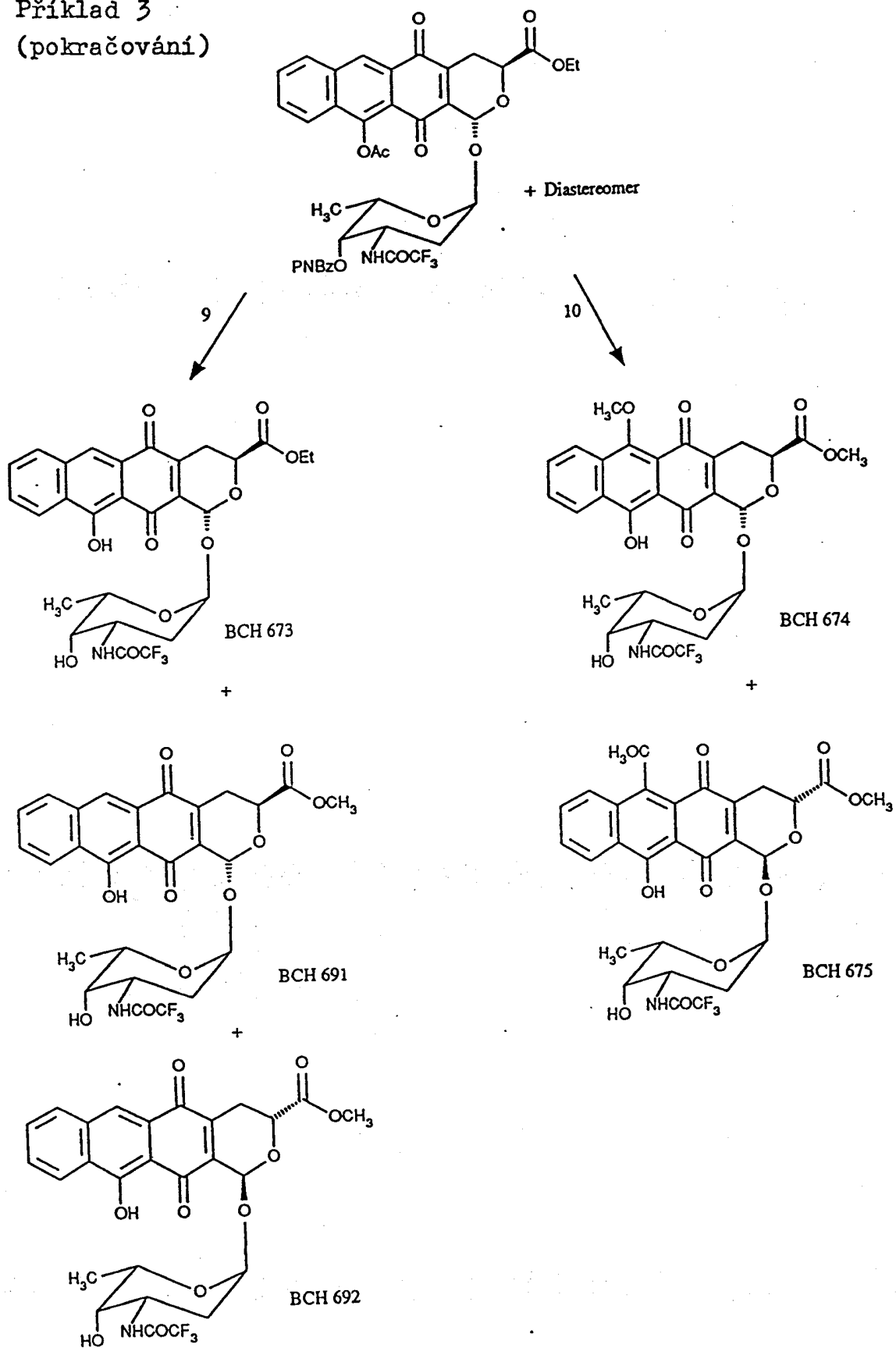
Reakce ze stupně 11 shora uvedená se provede za teploty - 15 °C. Výtěžek 20 % směsi ethylesterů 1'S,1R,3S a 1'S,1S,3R (6-hydroxy-11-methoxy-5,12-dioxo-1-(3'-trifluoracetamido-1-daunosaminyloxy)-3,4,5,12-

tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny, t.t. 176 až 180 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) (1'S,1R,3S)-diastereomeru: 1,34 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{H}_3\text{C}-6'$ ), 1,38 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,90 (m, 1H,  $\text{HaC}-2'$ ), 2,04 (m, 1H,  $\text{HeC}-2'$ ), 2,94 (dd, 1H,  $J = 18,7$  Hz a 12,2 Hz,  $\text{HCHaCHC=O}$ ), 3,33 (dd, 1H,  $J = 18,4$  Hz a 3,3 Hz,  $\text{HCHeCHC=O}$ ), 3,65 (široký singlet, 1H,  $\text{HC}-4'$ ), 3,95 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4,35 (kvartet, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,42 (m, 1H,  $\text{HC}-3'$ ), 4,68 (široký kvartet, 1H,  $\text{HC}-5'$ ), 4,78 (dd, 1H,  $J = 11,9$  Hz a 4,2 Hz, O-CH), 5,53 (široký singlet, 1H,  $\text{HC}-1'$ ), 6,34 (s, 1H, O-CH-O), 6,76 (široký dublet, 1H, NH), 7,83 (m, 2H, ArH), 8,31 (m, 2H, ArH), 13,70 (s, 1H, ArOH).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) (1'S,1S,3R)-diastereomeru: 1,31 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{H}_3\text{C}-6'$ ), 1,38 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,90 (m, 1H,  $\text{HaC}-2'$ ), 2,04 (m, 1H,  $\text{HeC}-2'$ ), 2,91 (dd, 1H,  $J = 18,2$  Hz a 12,0 Hz,  $\text{HCHaCHC=O}$ ), 3,34 (dd, 1H,  $J = 18,3$  Hz a 3,7 Hz,  $\text{HCHeCHC=O}$ ), 3,65 (široký singlet, 1H,  $\text{HC}-4'$ ), 3,94 (s, 3H,  $\text{ArOCH}_3$ ), 4,28 (široký kvartet, 1H,  $\text{HC}-5'$ ), 4,35 (kvartet, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,42 (m, 1H,  $\text{HC}-3'$ ), 4,81 (dd, 1H,  $J = 12,4$  Hz a 4,0 Hz, O-CH), 5,59 (široký singlet, 1H,  $\text{HC}-1'$ ), 6,14 (s, 1H, O-CH-O), 6,74 (široký dublet, 1H, NH), 7,83 (m, 2H, ArH), 8,31 (m, 2H, ArH), 13,59 (s, 1H, ArOH).

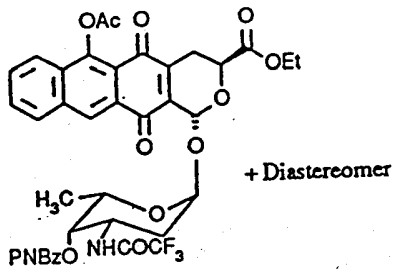


Příklad 3: Příprava různých pyrano-heteroantracyklinů a heteroantracyklinů

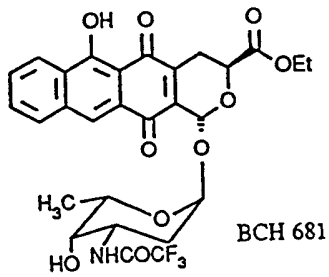
Příklad 3  
(pokračování)



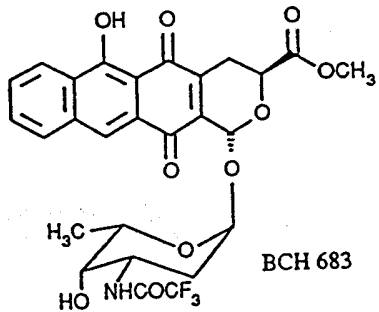
Příklad 3 (pokračování)



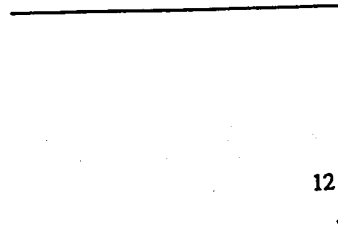
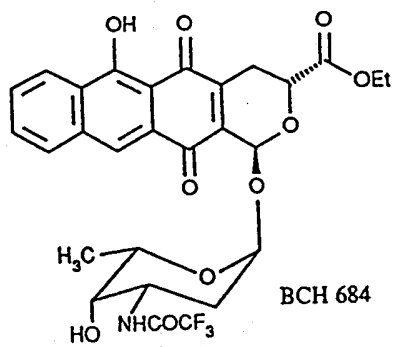
11



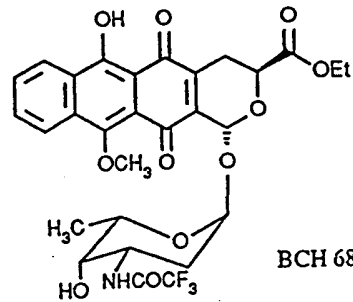
+



+

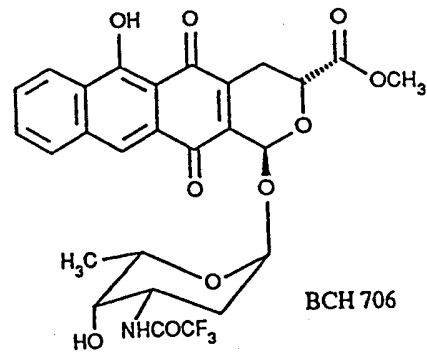


12



+ Diastereomer

+



#### Příklad 4

Stupeň 1: p-Nitrobenzylester (5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny

p-Nitrobenzylester (5,8-dimethoxy-isochroman-3-yl)mravenčí kyseliny se oxiduje jak shora popsáno ve stupni 3 v příkladu 2. Titulní sloučenina byla získána ve výtěžku 92 %. Teplota tání 133 °C (rozkl.). <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,70 (ddt, J = 18,7 Hz, 9,0 Hz a 3,0 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 2,95 (dublet multipletu, 1H, J = 19,0 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 4,38 (dd, 1H, J = 8,9 Hz a 4,3 Hz, OCHC=O), 4,56 (dt, 1H, J = 17,1 Hz a 3,0 Hz, HCH<sub>a</sub>-O), 4,88 (ddd, 1H, J = 17,3 Hz, 2,8 Hz a 1,7 Hz, HCH<sub>e</sub>-O), 5,36 (široký singlet, 2H, CH<sub>2</sub> ArH), 6,79 (dd, 2H, ArH), 7,57 (d, 2H, ArH), 8,29 (d, 2H, ArH).

Stupeň 2: p-Nitrobenzylester [5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Roztok, který obsahuje 669 mg (1,9 mmolu) pyranochinonu ze stupně 1, 485 mg (2,9 mmolu) 3,6-dihydrobenzo[b]-1,2-oxathiin-2-oxidu (Charlton U. L. a Durst T.: Tetr. Lett. 25, 5287 (1984).) v 50 ml xylenu, se vaří přes noc pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se pak ve vakuu odstraní. Odparek se chromatografuje flash chromatografií ethylacetátem v toluenu. Získá se tak 537 mg (62 %) titulního pyranochinonu, t.t. 214 až 215 °C (rozkl.). <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,84 (ddt, 1H, J = 18,9 Hz, 9,0 Hz a 2,7 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,12 (široký dublet, 1H, J = 19,0 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 4,40 (dd, 1H, J = 9,1 Hz a 4,4 Hz, OCHC=O), 4,67 (dt, 1H, J = 19,0 Hz a 3,0 Hz, HCH<sub>a</sub>-O), 5,04 (široký dublet, 1H, J = 18,9 Hz, HCH<sub>e</sub>-O), 5,33 (široký singlet, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 7,53 (d, 2H, ArH), 8,04 (m, 2H, ArH), 8,21 (d, 2H, ArH), 8,58 (s, 1H, ArH), 8,62 (s, 1H, ArH), 7,67 (m, 2H, ArH).

Stupeň 3: p-Nitrobenzylester (1S,3S) a (1R,3R) [1-Hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Směs, která obsahuje 164 mg (0,37 mmolu) pyranochinonu

cyklinonu ze stupně 2, 65 mg (0,37 mmolu) N-bromsukcinimidu a 10 mg AIBN ve 25 ml tetrachlormethanu, se dvě hodiny vaří pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se pak odstraní a odparek se míchá s 35 ml roztoku tetrahydrofuranu s vodou (v poměru 7 : 3) po dobu deseti hodin. Směs se pak extrahuje třemi 25ml podíly dichlormethanu. Spojené organické vrstvy se promyjí jednou 10 ml vody, 10 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se nad síranem sodným. Po odpaření rozpouštědel se odparek chromatografuje flash chromatografií. Získá se tak 118 mg (69 %) žádaného pyranooantrachinonového systému. Teplota tání 275 °C (rozkl.). <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2,68 (dublet dubletu, 1H, J = 19,1 Hz a 11,5 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,00 (dd, 1H, J = 19,4 Hz a 4,4 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 4,89 (dd, 1H, J = 11,4 Hz a 4,1 Hz, OCHC=O), 5,39 (široký singlet, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 5,98 (d, 1H, J = 6,3 Hz, CHOH), 7,40 (d, 1H, J = 6,1 Hz, vyměnitelný hydroxylový proton), 7,7 (d, 2H, ArH), 7,8 (m, 2H, ArH), 8,27 (d, 2H, ArH), 8,29 (m, 2H, ArH), 8,66 (s, 1H, ArH), 8,67 (s, 1H, ArH).

Stupeň 4: p-Nitrobenzylester (1'S,1R,3S) a (1'S,1S,3R)-[1-(2',3',6'-trideoxyacetamido-4'-O-p-nitrobenzyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny

Žádané glykosidy se připraví stejným způsobem jako je shora popsáno ve stupni 10 v příkladu 1 s použitím aglykonu ze stupně 3 tohoto příkladu. Teplota tání (1'S,1S,3R)-isomeru byla 192 až 195 °C, teplota tání (1'S,1R,3S)-isomeru byla 173 až 174 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrum (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) (1'S,1S,3R)-diastereomeru: 1,12 (d, 3H, J = 6,3 Hz, H<sub>3</sub>C-6'), 2,09 (m, 2H, H<sub>2</sub>C-2'), 2,83 (dd, 3H, J = 19,4 Hz a 11,7 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,26 (dd, 1H, J = 19,1 Hz a 3,7 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 4,4 (široký kvartet, 1H, J = 6,1 Hz, HC-5'), 4,65 (m, 1H, HC-3'), 4,89 (dublet dubletu, 1H, J = 11,8 Hz a 3,6 Hz, OCHC=O), 5,42 (široký singlet, 3H, HC-4' a aralCH<sub>2</sub>), 5,82 (široký singlet, 1H, W menší než 6 Hz, HC-1'), 6,13 (s, 1H, W je menší než 0,7 Hz, OCH-0), 6,40 (d, 1H, J = 7,3 Hz, NH), 7,28 (d, 2H, p-nitrobenzylové protony), 7,73 (m, 2H, ArH), 8,09 (m, 2H, ArH), 8,29 (d, 2H, p-nitrobenzylové protony), 8,31 (dd, 4H, benzoylové protony), 8,64 (s, 1H, ArH), 8,69

(s, 1H, ArH).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) (1'S,1R,3S)-diastereomeru: 1,42 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{H}_3\text{C}-6'$ ), 2,09 (m, 2H,  $\text{H}_2\text{C}-2'$ ), 2,85 (dd, 1H,  $J = 19,4$  Hz a 11,3 Hz,  $\text{HCHaCHC=O}$ ), 3,25 (dd, 1H,  $J = 19,4$  Hz a 4,3 Hz,  $\text{HCHeCHC=O}$ ), 4,63 (m, 1H,  $\text{HC}-3'$ ), 4,84 (překryté signály, m, 2H,  $\text{HC}-5'$  a  $\text{OCHC=O}$ ), 5,41 (široký singlet, 2H,  $\text{aralCH}_2$ ), 5,47 (s, 1H,  $W = 5$  Hz,  $\text{HC}-4'$ ), 5,69 (s, 1H,  $W$  je menší než 0,7 Hz,  $\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 6,57 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz, NH), 7,73 (d, 2H, p-nitrobenzylové protony), 7,75 (m, 2H, ArH), 8,11 (m, 2H, ArH), 8,33 (d, 2H, p-nitrobenzylové protony), 8,37 (dd, 4H, p-nitrobenzylové protony), 8,69 (s, 1H, ArH).

Stupeň 5: Methylester (1'S,1S,3S) (1-[2',3',6'-trideoxyacetamido-4'-hydroxy-L-lyxohexopyranosol]-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny, sloučenina BCH-672

Odstranění chránicích skupin z méně polárního glykosidu ze shora uvedeného stupně 4 postupem popsáním ve stupni 11 příkladu 1 poskytne titulní sloučeninu ve výtěžku 20 %.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,29 (d, 3H,  $J = 3,3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,85 (dt, 1H,  $J = 3,8$  Hz a 13,3 Hz,  $2'-\text{HCHa}$ ), 2,00 (dd, 1H,  $J = 5,4$  a 13,4 Hz,  $2'-\text{HCHe}$ ), 2,76 (ddd, 1H,  $J = 1,0$  Hz, 11,8 Hz a 19,5 Hz,  $\text{HCHa}$ ), 3,18 (dd, 1H,  $J = 3,8$  Hz a 19,5 Hz,  $\text{HCHe}$ ), 3,63 (široký singlet, 1H,  $4'-\text{CH}$ ), 3,86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,23 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,6$  Hz,  $5'-\text{CH}$ ), 4,35 (m, 1H,  $3'-\text{CH}$ ), 4,75 (dd, 1H,  $J = 3,9$  Hz a 11,8 Hz,  $\text{O}-\text{CH}$ ), 5,61 (široký dublet, 1H,  $J = 3,4$  Hz,  $1'-\text{CH}$ ), 6,04 (s, 1H,  $\text{O}-\text{CHO}$ ), 6,71 (široký dublet, 1H,  $J = 9,0$  Hz, NH), 7,70 (m, 2H, ArH), 8,06 (m, 2H, ArH), 8,60 (s, 1H, ArH), 8,67 (s, 1H, ArH).

Méně polární sloučenina, která byla prozatímne označena jako methylester (1'S,1S,3R) (1-[2',3',6'-trideoxyacetamido-4'-hydroxy-L-lyxohexopyranosol]-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny, sloučenina označená jako BCH-670, byla získána ve výtěžku 60 %.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,25 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,86 (dublet tripletu, 1H,  $J = 3,84$  Hz a 13,2 Hz,  $2'-\text{HCHa}$ ),

2,09 (dd, 1H,  $J = 5,2$  Hz a  $13,4$  Hz,  $2'$ -HCHe), 2,51 (dd, 1H,  $J = 11,9$  Hz a  $15,2$  Hz, HCHa), 2,88 (dd, 1H,  $J = 2,9$  Hz a  $15,2$  Hz, HCHe), 3,61 (široký dublet, 1H,  $J = 4,2$  Hz,  $4'$ -CH), 3,82 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4,21 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,8$  Hz,  $5'$ -CH), 4,44 (m, 1H,  $3'$ -CH), 4,57 (dd, 1H,  $J = 2,74$  a  $11,87$  Hz, O-CH), 5,53 (široký dublet, 1H,  $J = 3,6$  Hz,  $1'$ -CH), 6,19 (s, 1H, O-CH-O), 7,67 (široký dublet, 1H,  $J = 8,6$  Hz, NH), 7,71 (m, 2H, ArH), 8,06 (m, 2H, ArH), 8,57 (s, 1H, ArH), 8,58 (s, 1H, ArH).

Stupeň 6: Methylester (1'S,1R,3S) (1-[2',3',6'-trideoxyacetamido-4'-hydroxy-L-lyxohexapyranosol]-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mra-venčí kyseliny, sloučenina BCH-671

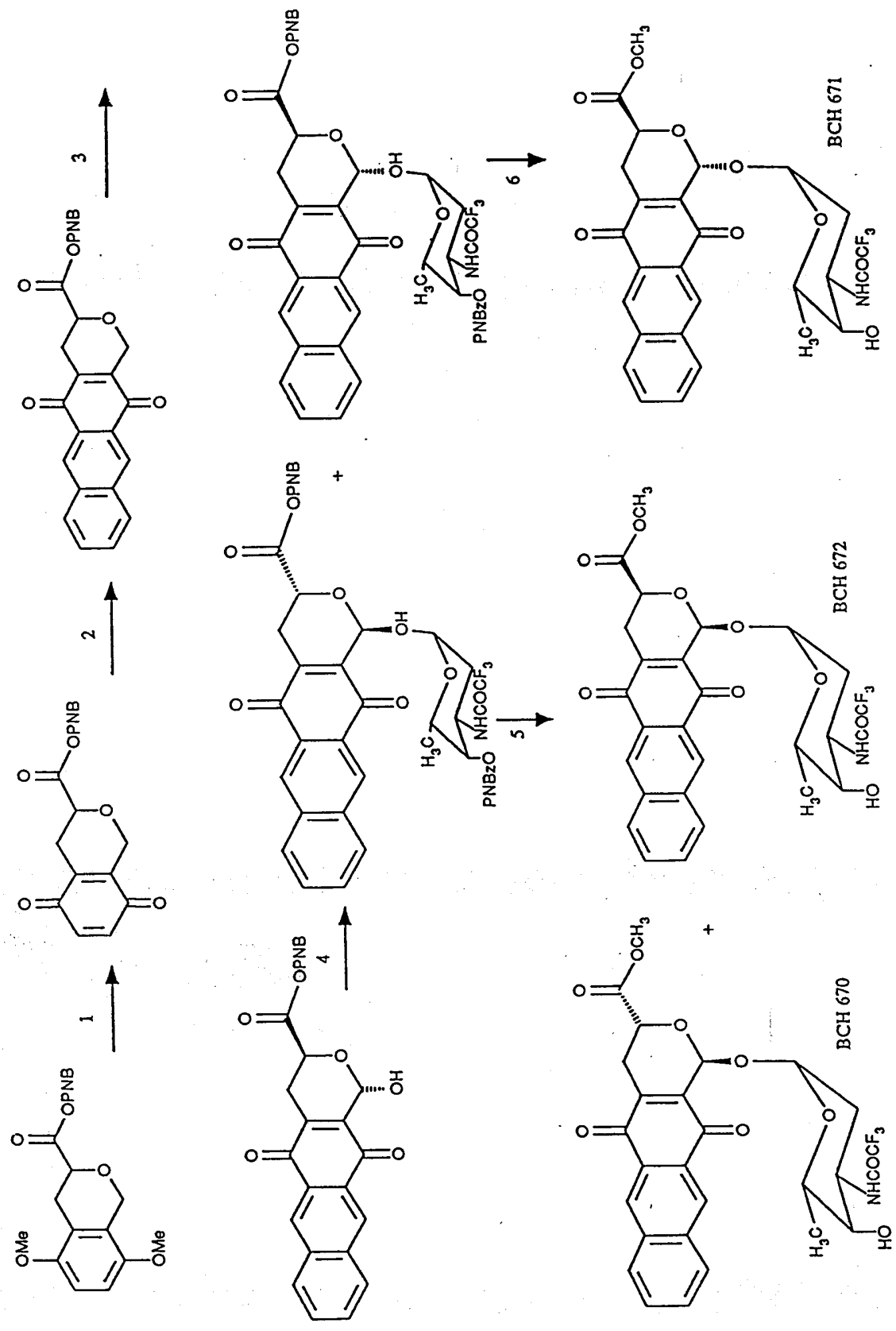
Odstraněním chránicí skupiny z polárnějšího glykosidu ze stupně 4 shora uvedeného způsobem, který je popsán ve stupni 11 v příkladu 1, se získá sloučenina BCH-671 ve výtěžku 70 %.  $^1H$  NMR spektrum (300 MHz,  $CDCl_4$ ,  $\delta$ ): 1,41 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz,  $CH_3$ ), 1,93 (m, 2H,  $2'$ - $CH_2$ ), 2,51 (dd, 1H,  $J = 12,0$  a  $15,1$  Hz, HCHa), 2,85 (dd, 1H,  $J = 3,0$  Hz a  $15,1$  Hz, HCHe), 3,65 (široký singlet, 1H,  $4'$ -CH), 3,80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 4,46 (překrytý multiplet, 3H,  $3'$ ,  $5'$ -CH a O-CH), 5,42 (široký dublet, 1H,  $J = 3,2$  Hz,  $1'$ -CH), 6,32 (s, 1H, O-CH-O), 6,69 (široký dublet, 1H,  $J = 8,3$  Hz, NH), 7,70 (m, 2H, ArH), 8,05 (m, 2H, ArH), 8,57 (s, 1H, ArH), 8,58 (s, 1H, ArH).

#### Příklad 5

Stupeň 1: 5,8-Dimethoxy-1-methylbenzo[C]1,2-oxathiin-2-oxid

Mírně upraveným postupem podle Durstá a Charltona (Tetrahedron Letters 25(46), 5290 (1984).) se postupuje při přípravě titulní sloučeniny a to tak, že se 800 ml 2,5M roztoku methyllithia v hexanu přidá za teploty místnosti pod argonem k roztoku obsahujícím 14,38 g (59 mmolu) hydroxysulfonu ze shora uvedeného příkladu 1, stupeň 3, ve 2,5 litru bezvodého tetrahydrofuranu. Po 16 hodinách míchání se ke směsi přidá 400 ml methanolu. Rozpouštědla se odstraní oddestilováním ve vakuu.

Příklad 4: Methyl ester (1'S,1R,3S) a (1'3',3',6'-trideoxytrifluoroacetamido-4'-hydroxy-L-hydroxypyranosyl-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantra-ceno[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny



Odparek se nechá zreagovat s 500 ml 12M kyseliny chlorovodíkové při 50 °C tři minuty. Roztok se pak zředí 1 litrem vody a extrahuje se třikrát 300 ml dichlormethanu. Spojená organická vrstva se promyje dvakrát vodou, jednou roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědel se odparek chromatografuje flash chromatografií. Získá se tak titulní sultin jako žlutá pevná látka ve výtěžku 47 %. Teplota tání: 152 až 153 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,58 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3,49 (d, 1H,  $J = 14,8$  Hz, CH), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,29 (d, 1H,  $J = 14,8$  Hz, CH), 5,63 (kvartet, 1H,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 6,82 (s, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 15,3 ( $\text{CH}_3$ ), 52,2 ( $\text{CH}_2$ ), 55,7 ( $\text{OCH}_3$ ), 59,9 (CH), 110,1 a 110,6 (arylový CH), 123,6, 123,8, 149,8 a 149,9 (arylové C). Hmotové spektrum (CI,  $\text{NH}_3$ , 137 °C): m/e 246 (100,  $\text{M}+\text{NH}_4$ ).

Stupeň 2: Cis a trans p-nitrobenzylester (5,8-dimethoxy-1-methyliso-chroman-3-yl)mravenčí kyseliny

Tyto 1-methylované isochromany byly získány stejným postupem jako bylo shora popsáno pro isochroman ze stupně 5 v příkladu 1. Reakce 4 g (16,5 mmolu) 1-methylovaného sultinu ze stupně 1 výše a 18,76 g (83 mmoly) p-nitrobenzylglyoxalátu (jako hydrát) vedla k černému odparku, který po flash chromatografii (10 % ethylacetátu, 25 % toluenu a 65 % cyklohexanu) poskytl dva titulní diastereoemerní isochromany v poměru 3 : 1. Trans isomer (2,8 g, výtěžek 44 %) měl t.t. 110 až 111 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,53 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,85 (dd, 1H,  $J = 9,8$  Hz a 16,8 Hz,  $\text{HCHa}$ ), 3,07 (dd, 1H,  $J = 4,4$  Hz, 16,7 Hz,  $\text{HCHe}$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,69 (dd, 1H,  $J = 4,7$  Hz a 9,9 Hz, OCH), 5,29 (kvartet, 1H,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{OCHCH}_3$ ), 5,33 (široký singlet, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,68 (s, 2H, H-C=C-H), 7,49 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz, ArH), 8,22 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 19,6 ( $\text{CH}_3$ ), 25,5 ( $\text{CH}_2$ ), 55,3 a 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ), 65,0 ( $\text{OCH}_2$ ), 67,2 a 68,6 (OCH), 107,8, 123,6, 128,2 (arylové CH), 121,0, 128,0, 142,8, 147,6, 149,2, 150,6 (arylové C), 171,4 (esterový C=O). IČ spektrum

(FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1756 (C=O esteru), 1216 (C-O). Hmotové spektrum (CI,  $\text{NH}_3$ , 191 °C) m/e: 405 (52,  $\text{M}+\text{NH}_4$ ), 270 (100,  $\text{M}+\text{NH}_4-\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$ ). Cis isomer (247) (0,9 g, výtěžek 14 %, olej) měl  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,62 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,73 (ddd,  $J = 2,1$  Hz, 11,4 Hz a 16,0 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 3,17 (dddd, 1H,  $J = 1,2$  Hz, 2,4 Hz, 16,0 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,23 (dd, 1H,  $J = 2,4$  Hz, 11,4 Hz,  $\text{OCH}$ ), 5,09 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 5,36 (široký singlet, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,71 (široký singlet, 2H,  $\text{ArH}$ ), 7,80 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 8,25 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz,  $\text{ArH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21,5 ( $\text{CH}_3$ ), 26,7 ( $\text{CH}_2$ ), 55,2 a 55,6 ( $\text{OCH}_3$ ), 65,0 ( $\text{OCH}_2$ ), 71,5 a 72,1 ( $\text{OCH}$ ), 108,4, 123,7 a 128,3 (arylové  $\text{CH}_2$ ), 107,9, 122,9, 142,8, 148,1, 149,9 a 150,4 (arylové C), 170,8 (C=O esteru). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1755 (C=O esteru), 1219 (C=O). Hmotové spektrum (HR) pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_7$  vypočteno: 387,1318, nalezeno: 387,1299.

Stupeň 3: Cis p-nitrobenzylester (5,8-dioxo-1-methyl-3,4,5,8-tetrahydrobenzo[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny

Ke 400 mg (1,0 mmolu) cis isochromanu ze shora uvedeného stupně 2 v 10 ml acetonitrilu se přikape během pěti minut za míchání roztok obsahující 1,96 g (3,6 mmolu) dusičnanu amoceričitého v 10 ml vody. Po pěti minutách se směs zředí 25 ml vody. Potom se extrahuje třikrát 50 ml methylenchloridu. Spojená organická vrstva se promyje jednou 50 ml vody, jednou 25 ml chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla bylo zjištěno, že olejovitý odparek je čistý (výtěžek 95 %) isochromandion. Flash chromatografie, eluce 20 % ethylacetátu v toluenu, podstatně snížila výtěžek (65 %) bez významného zvýšení čistoty produktu.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,57 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,57 (ddd, 1H,  $J = 4,3$  Hz, 10,8 Hz a 18,4 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 2,98 (široký dublet tripletu, 1H,  $J = 2,8$  Hz a 18,4 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 4,19 (dd, 1H,  $J = 2,75$  Hz a 10,8 Hz,  $\text{O-CH}$ ), 4,81 (m, 1H,  $\text{OCHCH}_3$ ), 5,36 (široký singlet, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,76 (dd, 2H,  $J = 10,1$  Hz,  $\text{ArH}$ ), 7,57 (d, 2H,

$J = 9,0$  Hz, ArH), 8,24 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 20,2 ( $\text{CH}_3$ ), 25,2 ( $\text{CH}_2$ ), 65,3 ( $\text{OCH}_2$ ), 70,2 a 71,1 (OCH), 123,6 a 128,4 (arylové CH), 135,7 a 136,8 (CH), 138,4, 142,2, 143,4 a 147,6 (kvarterní C), 169,2 (C=O esteru), 185,2 a 185,4 (C=O chinonu).

Stupeň 4: Trans p-nitrobenzylester (5,8-dioxo-1-methyl-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny

Oxidativní demethylace 160 mg (0,4 mmolu) trans p-nitrobenzylesteru (5,8-dimethoxy-1-methylisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny působením 780 mg (1,4 mmolu) dusičnanu amoceričitého jak shora popsáno ve stupni 3 poskytla 137 mg titulního isochromandionu jako žlutý olej.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,5 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,67 (ddd, 1H,  $J = 2,2$  Hz, 8,9 Hz a 19,0 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 2,89 (ddd, 1H,  $J = 1,3$  Hz, 4,6 Hz a 19,0 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 4,59 (dd, 1H,  $J = 4,7$  Hz a 8,9 Hz, OCH), 5,04 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{OCHCH}_3$ ), 5,33 (široký singlet, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,75 (dd, 2H,  $J = 10,1$  Hz, H-C=C-H), 7,54 (dublet, 2H,  $J = 8,9$  Hz, ArH), 8,24 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 19,4 ( $\text{CH}_3$ ), 24,4 ( $\text{CH}_2$ ), 65,5 ( $\text{OCH}_2$ ), 66,7 a 67,1 (OCH), 123,8, 128,6, 136,0 a 136,5 (arylové CH), 137,3, 142,2, 143,5 a 146,7 (arylové C), 185,0 a 185,3 (C=O chinonu).

Stupeň 5: Cis p-nitrobenzylester (1R,3R) a (1S,3S)

(5,12-dioxo-1-methyl-3,4,5,12-tetrahydroantraceno-  
[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny

Tato sloučenina byla získána podle postupu jak shora popsáno ve stupni 2 příkladu 4. Reakcí 250 mg (1,5 mmolu) 3,6-dihydrobenzo(b)-1,2-oxathin-2-oxidu s 268 mg (0,7 mmolu) cis isochromandionu ze stupně 3 (shora uvedeného) se tak získá 157 mg (výtěžek 49 %) titulního tetracyklu, t.t. 118 až 120 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,69 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,74 (ddd, 1H,  $J = 3,7$  Hz, 10,8 Hz a 18,5 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 3,24 (dt, 1H,  $J = 2,8$  Hz a 18,5 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 4,26 (dd, 1H,  $J = 2,9$  Hz a 10,9 Hz, OCH), 5,04 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 5,38 (široký singlet, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7,59 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz, ArH), 7,7 (m, 2H, ArH), 8,05 (m, 2H, ArH), 8,26

(d, 2H,  $J = 8,9$  Hz, ArH), 8,61 (s, 1H, ArH), 8,61 (s, 1H, ArH).  
 $^{13}\text{C}$ NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 20,6 ( $\text{CH}_3$ ), 26,2 ( $\text{CH}_2$ ), 65,5 ( $\text{OCH}_2$ ), 71,0 a 71,4 ( $\text{OCH}$ ), 123,9, 128,6, 129,9, 129,7 a 130,2 (arylové CH), 127,8, 127,9, 128,2, 134,7, 141,1, 142,2, 146,7 a 147,2 (arylové C), 169,7 (C=O esteru), 182,2 a 182,5 (C=O chinonu).

Stupeň 6: Trans p-nitrobenzylester (1S,3R) a (1R,3S) (5,12-dioxo-1-methyl-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny

Postupem, který je shora popsán ve stupni 2 příkladu 4, se reakcí 175 mg (1,1 mmolu) 3,6-dihydrobenzo(b)-1,2-oxathiin-2-oxidu se 187 mg (0,5 mmolu) chinonu ze shora uvedeného stupně 4 získá 119 mg (výtěžek 52 %) titulní sloučeniny. Teplota tání: 131 až 132 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,62 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,89 (ddd, 1H,  $J = 2,0$  Hz, 8,9 Hz a 19,0 Hz) ( $\text{HCH}_a$ ), 3,11 (ddd, 1H,  $J = 1,0$  Hz, 4,6 Hz a 19,1 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 4,69 (dd, 1H,  $J = 4,7$  Hz a 8,8 Hz, OCH), 5,30 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 5,35 (široký singlet, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7,55 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz, ArH), 7,7 (m, 2H, ArH), 8,05 (m, 2H, ArH), 8,20 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz, ArH), 8,58 (široký singlet, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 19,6 ( $\text{CH}_3$ ), 25,3 ( $\text{CH}_2$ ), 65,5 ( $\text{OCH}_2$ ), 67,0 ( $\text{OCH}$ ), 123,9, 128,7, 128,8, 129,6 a 130,2 (arylové CH), 127,9, 128,0, 128,2, 134,8, 141,1, 142,3, 146,7, 147,6 (arylové C), 170,3 (C=O esteru), 182,8 a 182,9 (C=O chinonu).

Stupeň 7: Cis p-Nitrobenzylester (1R,3R) a (1S,3S) (5,12-dioxo-7,10-dimethoxy-1-methyl-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny

Potupem, který je shora popsán ve stupni 2 příkladu 4, se reakcí 95 mg (0,4 mmolu) sultinu z příkladu 1, stupně 4, se 71 mg (0,2 mmoly) chinonu ze shora uvedeného stupně 3 získá 42 mg (výtěžek 41 %) titulního tetracyklu, t.t. 154 až 156 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,68 (d, 3H,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,75 (ddd, 1H,  $J = 3,6$  Hz, 10,7 Hz a

18,6 Hz,  $\text{CHHa}$ ), 3,27 široký dublet tripletu, 1H,  $J = 2,8$  Hz a 18,6 Hz,  $\text{HCHe}$ ), 4,00 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,28 (dd, 1H,  $J = 2,8$  Hz a 10,7 Hz, OCH), 5,06 (m, 1H,  $\text{OCHCH}_3$ ), 5,38 (široký singlet, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,90 (s, 2H, ArH), 7,59 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz, ArH), 8,26 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz, ArH), 8,95 (s, 1H, ArH), 8,98 (s, 1H, ArH). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1757 (C=O esteru), 1644 (C=O chinonu). Hmotové spektrum (DCI, 240,  $\text{NH}_3$ , m/e): 517 (100,  $\text{M}^+$ ), 382 (68,  $\text{M}^+$  -  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2$ ).

Stupeň 8: Trans p-Nitrobenzylester (1R,3R) a (1R,3S) (5,12-dioxo-7,10-dimethoxy-1-methyl-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny

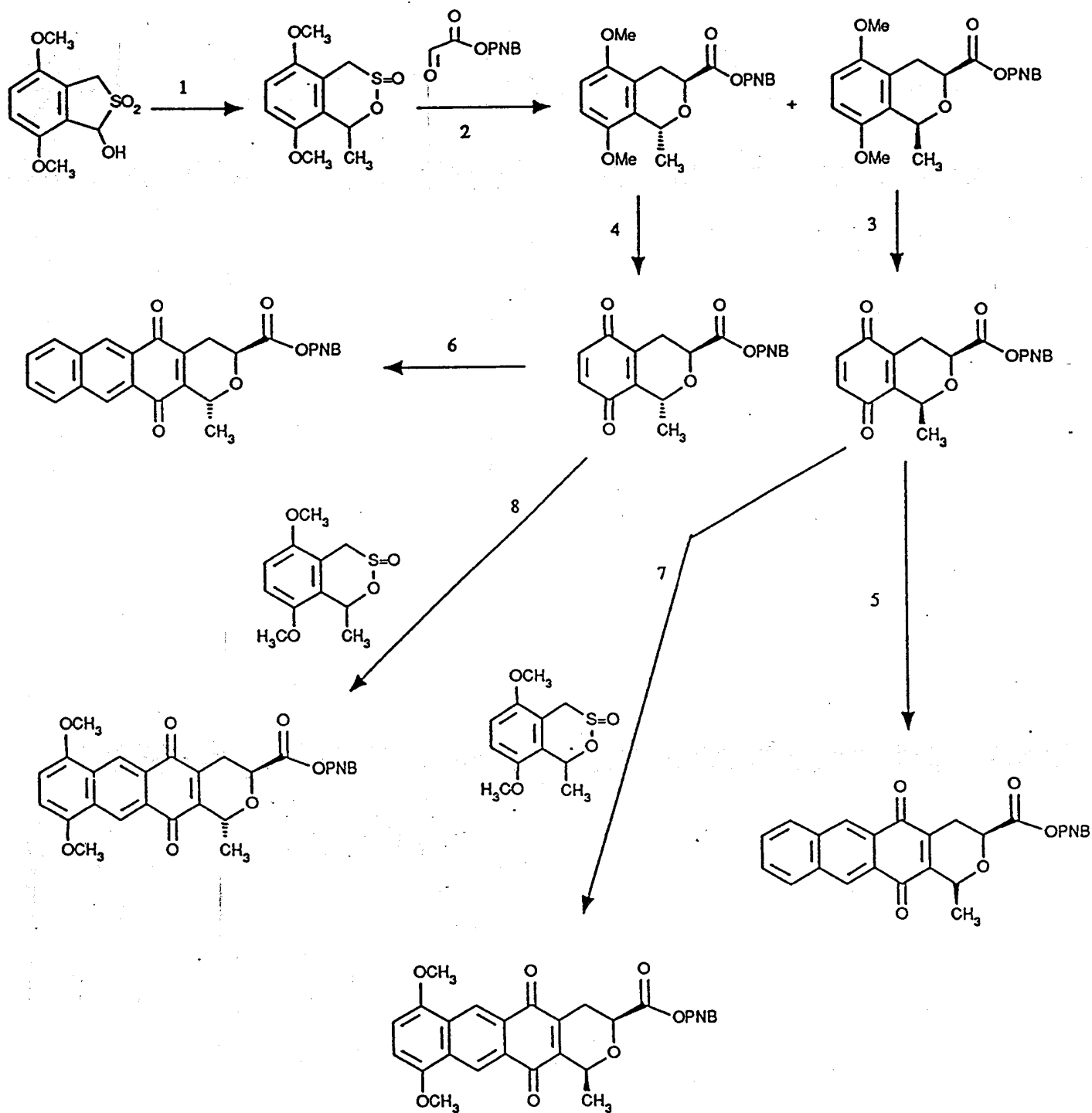
Stejným postupem, jako je shora uvedeno ve stupni 2 v příkladu 4, se reakcí 70 mg (0,3 mmolu) sultinu ze stupně 4 příkladu 1 a 53 mg (0,15 mmolu) chinonu ze shora uvedeného stupně 4 získá 30 mg (výtěžek 44 %) titulního tetra-cyklu, teplota tání 180 až 182 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,57 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,84 (ddd, 1H,  $J = 2,1$  Hz, 9,1 Hz a 19,0 Hz,  $\text{HCHa}$ ), 3,06 (ddd, 1H,  $J = 1,2$  Hz, 4,6 Hz a 18,9 Hz,  $\text{HCHe}$ ), 3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,63 (dd, 1H,  $J = 4,69$  Hz a 8,9 Hz, OCH), 5,29 (m, 1H,  $\text{OCHCH}_3$ ), 5,30 (široký singlet, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,86 (s, 2H, ArH), 7,50 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz, ArH), 8,16 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz, ArH), 8,91 (s, 1H, ArH), 8,92 (s, 1H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 19,7 ( $\text{CH}_3$ ), 25,4 ( $\text{CH}_2$ ), 55,9 (dvakrát  $\text{OCH}_3$ ), 65,5 ( $\text{OCH}_2$ ), 67,1 a 67,8 (OCH), 107,6, 123,4, 123,9, 128,7 (arylové CH), 127,4, 127,5, 128,6, 140,9, 142,3, 146,8 a 150,9 (arylové C), 170,4 (C=O esteru), 182,8 a 182,9 (C=O chinonu). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1757 (C=O esteru), 1664 (C=O chinonu).

#### Příklad 6

Stupeň 1: 5,8-Dimethoxyisochroman-3-karboxylová kyselina

Roztok, který obsahuje 133 mg (0,5 mmolu) ethylbenzylisochromanu ze stupně 5 v příkladu 1 v 10 ml tetrahydrofuranu,

Příklad 5: Příprava tetrahydroantraceno[2,3]-pyran-3-yl-derivátů methylovaných v poloze 1



se přidá 10 ml 1M vodného roztoku hydroxidu sodného. Směs se míchá půl hodiny za teploty místnosti. Potom se zahustí na 5 ml a přidá se 25 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje třikrát 20ml podíly dichlormethanu, okyselí koncentrovanou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a reextrahuje čtyřikrát 50 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové vrstvy se promyjí dvakrát vodou, odpaří a získá se tak 125 mg (99 %) titulní isochromanylové kyseliny, teplota tání 217 až 218 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 2,88 (široký ddt, 1H,  $J = 9,9$  Hz a 17 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CH}$ ), 3,15 (ddd, 1H,  $J = 1,4$  Hz, 4,6 Hz a 17 Hz,  $\text{HCH}_e\text{CH}$ ), 3,91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,46 (dd, 1H,  $J = 4,5$  Hz a 9,9 Hz,  $\text{OCHC=O}$ ), 4,75 (široký dt, 1H,  $J = 16,4$  Hz, ArH,  $\text{CH}_a\text{O}$ ), 5,05 (široký dd, 1H,  $J = 16,5$  Hz,  $\text{ArHCH}_e\text{O}$ ), 6,92 (dd, 2H,  $J = 11,2$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 26,7 ( $\text{CH}_2$ ), 49,9 ( $\text{OCH}_2$ ), 55,9 a 56,1 ( $\text{ArOCH}_3$ ), 65,3 ( $\text{OCH}$ ), 108,7 a 109,1 (arylové CH), 123,1, 124,5, 150,6 a 152,3 (arylové CH), 210,2 ( $\text{COOH}$ ).

Stupeň 2: Methyl-(5,8-dimethoxyisochroman-3-yl)-keton

K roztoku, který obsahuje 150 mg (6,3 mmolu) isochromanylové kyseliny (261) v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu, se přikape během pěti minut při teplotě -78 °C v atmosféře argonu 0,94 ml 1,4M methyllithia v etherovém roztoku. Tento roztok se míchá 10 minut při teplotě -78 °C, potom se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se další dvě hodiny. Pak se přidá methanol (1 ml), voda (25 ml) a směs se extrahuje třikrát 50 ml dichlormethanu. Spojená organická vrstva se promyje 25 ml vody, 25 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se odparek chromatografuje flash chromatografií (eluze 10 % ethylacetátu v toluenu). Získá se tak 110 mg (74 %) titulního isochromanového ketonu, t.t. 84 až 85 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,32 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,59 (široký dublet dubletu, 1H,  $J = 11,3$  a 17,00 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 3,04 (ddd, 1H,  $J = 1,5$  Hz, 3,8 Hz a 17,1 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ),

4,08 (dd, 1H,  $J = 3,8$  Hz a  $11,4$  Hz, O-CH), 4,66 (široký dublet, 1H,  $J = 15,9$  Hz, HcHa-O), 5,04 (široký dublet, 1H,  $J = 15,9$  Hz, HCHe-O), 6,66 (dd, 2H,  $J = 9,0$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 24,7 ( $\text{CH}_2$ ), 25,9 ( $\text{CH}_3$ ), 55,4 a 55,6 (ArOCH<sub>3</sub>), 64,7 ( $\text{OCH}_2$ ), 79,1 (OCH), 107,2 a 107,7 (arylové CH), 122,2, 123,9, 149,2 a 151,0 (arylové C), 208,4 (C=O). IČ spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1717 (C=O).

Stupeň 3: Methyl-(5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)-keton

K míchanému roztoku, který obsahuje 700 mg (3 mmoly) isochromanu ze stupně 2 ve 20 ml acetonitrilu, se během pěti minut přikape za teploty místnosti roztok, který obsahuje 2,0 g (3,6 mmolu) dusičnanu amoceričitého ve 20 ml vody. V míchání se pokračuje pět minut. Potom se ke směsi přidá 100 ml dichlormethanu. Následující promývání vodné vrstvy se provádělo s 50 ml vody a s 50 ml roztoku chloridu sodného. Po vysušení nad síranem hořečnatým a odpařením rozpouštědla se získá 560 mg (výtěžek 92 %) žlutého isochromandionu jako tmavě žlutý olej.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,34 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,48 (dddd, 1H,  $J = 2,8$  Hz, 4,0 Hz, 10,1 Hz a 19,2 Hz, HCHa), 2,87 (dm, 1H,  $J = 19,2$  Hz, HCHe), 4,06 (dd, 1H,  $J = 4,0$  Hz a 10,1 Hz, OCH), 4,52 (dt, 1H,  $J = 3,3$  Hz a 18,6 Hz, HCHa-O), 4,83 (ddd, 1H,  $J = 1,0$  Hz, 2,7 Hz a 18,6 Hz, HCHe-O), 6,80 (dd, 2H,  $J = 10,2$  Hz, HC=CH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23,1 ( $\text{CH}_2$ ), 25,8 ( $\text{CH}_3$ ), 62,7 ( $\text{OCH}_2$ ), 77,7 (OCH), 136,0 a 136,4 (CH), 183,3 a 139,6 (kvarterní C), 185,17 a 185,24 (C=O chinonu), 206,4 ( $\text{COCH}_3$ ). IČ spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 1722 ( $\text{COCH}_3$ ) a 1659 (C=O) chinonu).

Stupeň 4: Methyl-(11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton a methyl-(5-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton, sloučenina BCH-687

Tyto sloučeniny byly získány stejným postupem jako je shora popsáno ve stupni 1 v příkladu 3 s tím, že se v tomto příkladu použije methyl-(5,8-dimethoxyisochroman-3-yl)-keton.

Flash chromatografií odparku se získá směs obou regioisomerů (64 %), kterou není nutno rozdělit pro další stupeň. Oba isomery lze však rozdělit preparativní HPLC. Méně polární isomer měl  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,62 (m, 1H,  $\text{HCH}_2\text{CHC=O}$ ), 3,08 (m, 1H,  $\text{HCHaCHC=O}$ ), 4,10 (dd, 1H,  $J = 10,0$  a  $3,7$  Hz,  $\text{HCHa-O}$ ), 5,02 (široký dublet, 1H,  $\text{HCHe-O}$ ), 7,73 (m, 2H, ArH), 7,97 (m, 1H, ArH), 8,12 (s, 1H, ArH), 8,50 (m, 1H, ArH), 13,86 (s, 1H, ArOH). Polárnější isomer měl  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,59 (m, 1H,  $\text{HCHeCHCO}$ ), 3,05 (široký dublet tripletu,  $J = 19,0$  Hz a  $2,8$  Hz,  $\text{HCHaCHCO}$ ), 4,08 (dd, 1H,  $J = 10,0$  Hz a  $3,9$  Hz, CH), 4,44 (dublet tripletu, 1H,  $J = 22,5$  Hz a  $6,7$  Hz a  $3,3$  Hz,  $\text{HCHaO}$ ), 5,03 (široký dublet, 1H,  $J = 18,7$  Hz,  $\text{HCHe-O}$ ), 7,71 (m, 2H, ArH), 7,95 (m, 1H, ArH), 8,13 (s, 1H, ArH), 8,46 (m, 1H, ArH), 13,70 (s, 1H, ArOH).

Ve výtěžku 8 % byl získán také autooxidovaný produkt, methyl-(5,12-dihydroxy-6,11-dioxo-3,4,6,11-tetrahydroantra-ceno[2,3-clpyran-3-yl)-keton, sloučenina BCH-688, t.t.  $210^\circ\text{C}$  (rozkl.).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,40 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,81 (m, 1H,  $\text{HCHa}$ ), 3,22 (ddd, 1H,  $J = 2,0$  Hz,  $4,0$  Hz a  $18,1$  Hz,  $\text{HCHe}$ ), 4,15 (dd, 1H,  $J = 3,9$  Hz a  $10,6$  Hz, OCH), 4,79 (dublet tripletu, 1H,  $J = 2,2$  Hz a  $17,4$  Hz,  $\text{OHCHa}$ ), 5,20 (dd, 1H,  $J = 1,1$  Hz a  $17,4$  Hz,  $\text{HCHe}$ ), 7,84 (m, 2H, ArH), 8,36 (m, 2H, ArH), 13,18 (s, 1H, ArOH), 13,31 (s, 1H, ArOH).

Stupeň 5: Methyl-(6,11-diacetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-clpyran-3-yl)-keton

Stejným postupem, jako je popsáno v příkladu 3 ve stupních 7 a 8, se získá titulní sloučenina ve výtěžku 45 %.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,35 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,51 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,54 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,72 (m, 1H,  $\text{HCHa}$ ), 3,05 (m, 1H,  $\text{HCHe}$ ), 4,08 (m, 1H,  $\text{OCHC=O}$ ), 4,73 (široký dublet, 1H,  $\text{OHCHa}$ ), 5,08 (široký dublet, 1H,  $\text{OHCHe}$ ), 7,65 (m, 2H, ArH), 8,15 (m, 2H, ArH).

Bylo možno izolovat směs monoacetoxylovaných sloučenin

BCH-721, methyl-(6-hydroxy-11-acetoxy- a 6-acetoxy-11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-ketonu ve výtěžku 10 %.

Stupeň 6: Methyl-(11-acetoxy-1,6-dihydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton

Postupem podle stupně 9 v příkladu 3 byla získána titulní sloučenina ve výtěžku 24 %.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,38 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,52 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 3,04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,55 (m, 1H,  $\text{OCHC=O}$ ), 6,36 (široký singlet, 1H,  $\text{OCH}_2\text{OH}$ ), 7,82 (m, 2H, ArH), 8,23 (m, 2H, ArH).

Stupeň 7: Methyl-(1'S,1R,3S) a (1'S,1S,3R)-(1-[2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-L-4'-O-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexopyranoso)-6-hydroxy-11-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton

Žadáný titulní pyranoantracyklinový glykosid lze připravit ve výtěžku 37 %, jestliže se postupuje podle obvyklého glykosylačního postupu (stupeň 10, příklad 1).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,21 (překrytý dublet, 3H, 6'- $\text{CH}_3$ ), 2,11 (m, 2H, 2'- $\text{CH}_2$ ), 2,38 (singlet, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2,53 (singlet, 3H,  $-\text{OCOCH}_3$ ), 2,68 (multiplet, 1H,  $\text{HCH}_a$ ), 3,21 (m, 1H,  $\text{HCH}_e$ ), 4,39 (m, 1H, 5'-CH), 4,63 (m, 2H, 3'a 4'-CH), 5,16 (dd, 1H,  $J = 4,1$  Hz a 12,6 Hz, O-CH), 5,48 a 5,78 (široký singlet, 1H, 1'-CH), 6,21 (s, 1H, O-CH-O), 7,81 (m, 2H, ArH), 8,25 (překrytý multiplet, 6H, ArH), 13,69 (s, 1H, ArOH).

Stupeň 8: (1'S) Methyl-11-(N-trifluoracetyl-daunosamin)-6-hydroxy-11-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]-keton

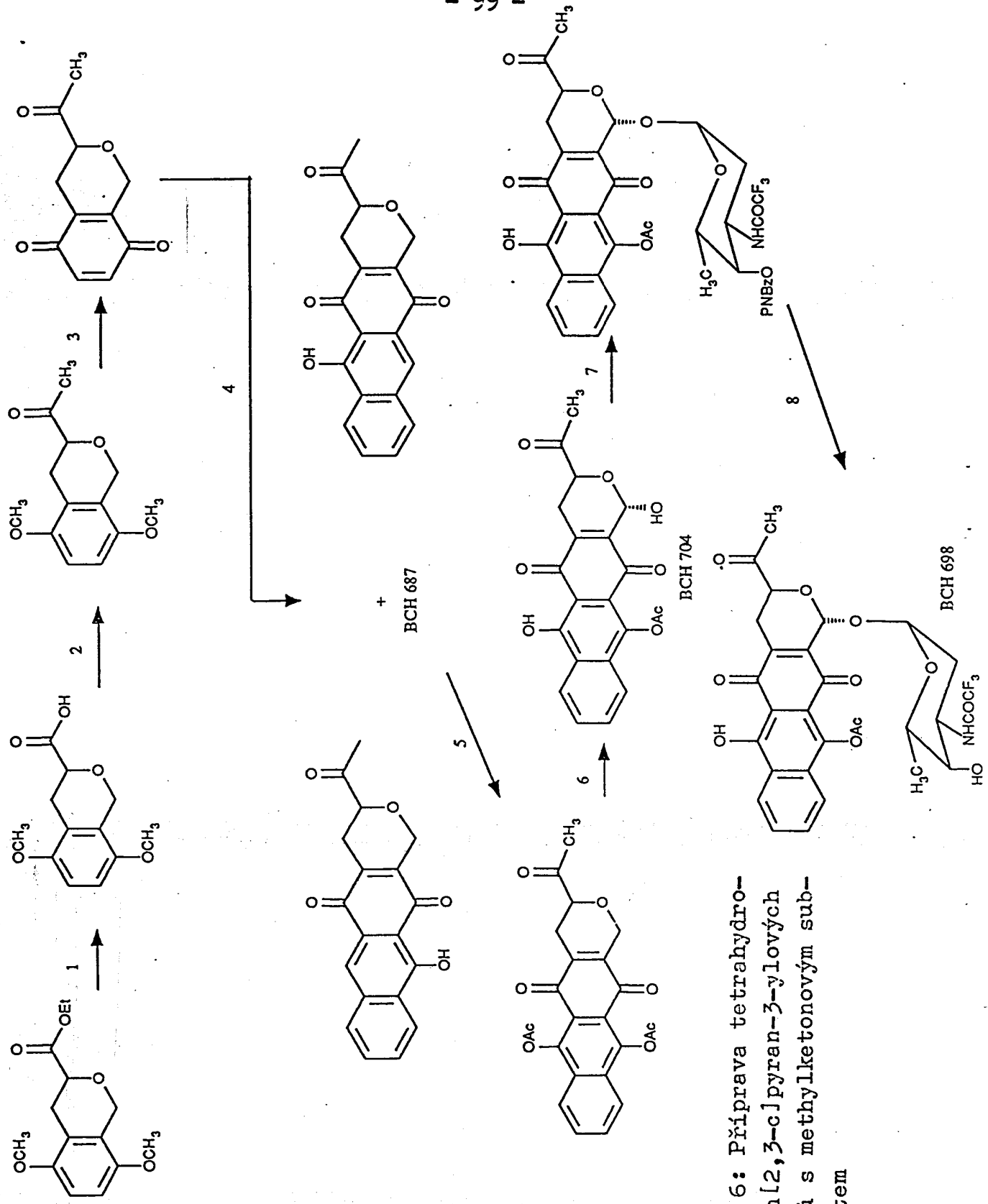
Ochlazený roztok (na  $-5^\circ\text{C}$ ), který obsahuje 48,4 mg (0,06 mmolu) glykosidu z předcházejícího stupně v 5 ml dichlormethanu, se nechá 15 minut reagovat s 5 ml 0,2M methanolickeho roztoku hydroxidu sodného. Reakce se zasta-

vi přidáním 0,1N kyseliny chlorovodíkové, čímž se reakční směs okyselí na pH asi 6. Potom se reakční směs extrahuje dichlormethanem (dvakrát po 15 ml). Spojená organická fáze se promyje vodou (třikrát 30 ml) a vysuší nad síranem sodným. Vyčištěním HPLC (Spherex CN5U, směs hexanu s ethylacetátem v poměru 80 až 20 %) se získá 5,3 mg (výtěžek 14 %) žádané sloučeniny, teplota tání 235 až 236 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,30 (d, 3H,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,87 (m, 1H, 2'- $\text{HCH}_a$ ), 2,12 (m, 1H, 2'- $\text{HCH}_e$ ), 2,37 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 2,53 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,62 (m, 1H,  $\text{HCH}_a$ ), 3,14 (m, 1H,  $\text{HCH}_e$ ), 3,63 (široký singlet, 1H, 4'-CH), 4,17 (široký kvartet, 1H,  $J = 6,7$  Hz, 5'-CH), 4,39 (m, 1H, 3'-CH), 4,60 (dd, 1H,  $J = 3,6$  Hz a 11,4 Hz, O-CH), 5,57 (široký singlet, 1H, 1'-CH), 6,13 (s, 1H, O-CH-O), 6,67 (široký dublet, 1H,  $J = 8,4$  Hz, NH), 7,79 (m, 2H, ArH), 8,21 (m, 1H, ArH), 8,29 (m, 1H, ArH), 13,49 (singlet, 1H, ArOH).

#### Příklad 7

Stupeň 1: 3-Formyl-5,8-dimethoxyisochroman

Ethylester (5,8-dimethoxyisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny (697 mg, 2,62 mmolu) se rozpustí v toluenu (20 ml) a směs se ochladí na  $-78$  °C. K reakční směsi se během patnácti až třiceti minut přidá pomalu za chlazení na teplotu  $-78$  °C DIBAL (2,97 ml, 1,5M, 4,45 mmolu). Podle chromatografie na tenké vrstvě, která byla dělána okamžitě po ukončení přidávání, byla reakce ukončena. K reakční směsi se pomalu přidá ochlazený methanol (4 ml) (vyvíjení vodíku!). Směs se extrahuje ethylacetátem (třikrát po 50 ml). Organické fáze se spojí, promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Flash chromatografií surového produktu se získá titulní produkt ve výtěžku 83 % (483 mg).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,63 (dd, 1H,  $J = 16,8$  Hz a 11,3 Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC}=\text{O}$ ), 2,99 (dd, 1H,  $J = 17,0$  Hz a 3,8 Hz,  $\text{HCH}_e\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,76 (singlet, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,09 (dublet dubletu, 1H,  $J = 10,7$  Hz a 4,4 Hz,  $\text{H}=\text{O}$ ), 4,87 (dublet dubletu, 2H,  $J = 10,38$  Hz a 15,9 Hz,  $\text{HCH}_a,e-\text{O}$ ), 6,66 (m, 2H, ArH).



Příklad 6: Příprava tetrahydro-antracen[2,3-c]pyran-3-ylových derivátů s methylketonovým substituentem

Stupeň 2: 3-(1-Hydroxy-2-methoxymethoxy)ethyl-5,8-dimethoxyisochroman

Roztok  $\text{Bu}_3\text{SnCH}_2\text{OMOM}$  (1,066 g, 2,92 mmolu) ve 12 ml tetrahydrofuranu se ochladí na  $-78^\circ\text{C}$  pod argonem. Tímto roztokem se míchá, při čemž se přidává butyllithium (1,1 ml, 2,5M, 2,75 mmolu). Po třiceti minutách se přidá 3-formyl-5,8-dimethoxyisochroman (483 mg, 2,18 mmolu). Po 45 minutách se chladná reakční směs roztřepe mezi vodu a ether. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Flash chromatografií surového odparku (ve směsi hexanu s ethylacetátem v poměru 1 : 1) se získá titulní sloučenina ve výtěžku 66 % (431 mg). Pro směs dvou diastereoisomerů byla získána následující spektrální data:  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm,  $\delta$ ): od 2,49 do 3,10 (m, 3H,  $\text{HCH}_a$ , e-CH-C-O a OH), 3,35 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), od 3,55 do 3,92 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ -OMOM,  $\text{CH}_a\text{eCH}=\text{O}$  a  $\text{CH}-\text{OH}$ ), 3,69 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,55 (m, 1H,  $\text{HCH}_a-\text{O}$ ), 4,64 (s, 2H,  $\text{OCH}_2-\text{OCH}_3$ ), 4,90 (m, 1H,  $\text{HCH}_e-\text{O}$ ), 6,57 (m, 2H, ArH). IČ spektrum (čistý): 3464 (hydroxyl), 2940, 2830 a  $1480\text{ cm}^{-1}$ .

Stupeň 3: 5,8-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)acetoisochroman

K míchanému roztoku chloridu kyseliny šťavelové (3,37 ml, 38,67 mmolu) v 80 ml dichlormethanu se přikape roztok dimethylsulfoxidu (2,99 ml, 38,67 mmolu) v 10 ml dichlormethanu při teplotě  $-78^\circ\text{C}$  v atmosféře argonu během pěti až deseti minut. V míchání se pokračuje 15 minut před tím, než se přidá roztok 3-(1-hydroxy-2-methoxy-methoxy)ethyl-5,8-dimethoxyisochromanu (3,842 g, 12,89 mmolu) ve 20 ml dichlormethanu, který se přidává po dobu 5 minut. Potom se směs míchá 45 minut při teplotě  $-78^\circ\text{C}$ , přidá se triethylamin (19,6 ml) a reakční směs se zahřeje během jedné hodiny na teplotu místnosti. Reakce se ukončí přidáním 100 ml vody. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (tříkrát 100 ml), spojené organické fáze se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Po zfiltrování a zahuštění se získá žlutý odparek, který se přečistí flash chromatografií (směsí hexanu s e-

thylacetátem v poměru 7 : 3). Získá se tak 3,295 g (86% výtěžek) titulní sloučeniny.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,63 (dd, 1H,  $J = 13,9$  a  $5,7$  Hz,  $\text{HCH}_a\text{CHC=O}$ ), 3,07 (dublet multiplu, 1H,  $\text{HCH}_e\text{CHCO}$ ), 3,39 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,19 (dd, 1H,  $J = 11,4$  Hz a  $3,8$  Hz,  $\text{CH-O}$ ), 4,60 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4,79 (dd, 2H,  $J = 111,0$  Hz a  $15,9$  Hz), 6,63 (m, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25,37, 56,01, 56,18, 65,31, 70,21, 97,06, 107,84, 108,37, 122,59, 124,33, 149,81, 151,62, 206,78. IČ spektrum (čistý): 2960, 2910, 1735 (CO), 1620, 1580, 1540 a  $1480\text{ cm}^{-1}$ .

Stupeň 4: 3-(Methoxymethoxy)aceto-5,8-dioxoisochroman

5,8-Dimethoxy-3-(methoxymethoxy)-acetoisochroman (3,155 g, 10,59 mmolu) se rozpustí v acetonitrilu (35 ml) a roztok se ochladí na  $0^\circ\text{C}$ . Za chlazení a míchání se přikape roztok dusičnanu amoceričitého (CAN) (17,53 g ve 35 ml vody). Potom se odstraní ledová lázeň a v míchání se pokračuje asi 15 minut. Ke směsi se přidá voda (30 ml) a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické fáze se promyjí vodou a vysuší nad síranem hořečnatým. Zfiltrováním a zahuštěním ve vakuu se získá červenavý olej, o němž bylo zjištěno, že je čistou titulní sloučeninou, aniž by bylo potřeba použít flash chromatografie. Výtěžek 85 % (2,38 g).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm,  $\delta$ ): 2,52 (m, 1H,  $\text{HCH}_a\text{-CHC=O}$ ), 2,90 (m, 1H,  $\text{HCH}_e\text{CHC=O}$ ), 3,39 (s, 3H,  $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4,19 (dd, 1H,  $J = 10,3$  Hz a  $3,8$  Hz,  $\text{HC-O}$ ), 4,44 (triplet dubletu, 1H,  $J = 18,7$  Hz,  $3,7$  Hz,  $\text{HCH}_a\text{-O}$ ), 4,54 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$ ), 4,70 (s, 3H,  $\text{COCH}_2\text{-OMOM}$ ), 4,77 (dd, 1H,  $J = 18,6$  Hz a  $2,5$  Hz,  $\text{HCH}_e\text{-O}$ ), 6,75 (m, 2H, ArH).

Stupeň 5: 3-(2-Methoxymethoxy)aceto-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion a 3-(2-methoxymethoxy)aceto-11-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion

K roztoku LDA (9,42 mmolu) ve 30 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok anhydridu kyseliny homoftalové (1,53 g,

9,43 mmolu) ve 30 ml tetrahydrofuranu v atmosféře argonu při teplotě - 78 °C. Po pěti minutách se přidá roztok 3-(2-methoxymethoxy)aceto-5,8-dioxoisochromanu (2,3589 g, 8,14 mmolu) ve 35 ml tetrahydrofuranu. V míchání se pokračuje dvacet minut při teplotě - 78 °C, potom třicet minut za teploty místnosti. Potom se reakční směs nechá přes noc v ledničce. Reakce se zastaví přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného (40 ml). Směs se roztřepe mezi 1N kyselinu chlorovodíkovou (15 ml) a dichlormethan (150 ml). Organická vrstva se promyje solným roztokem, vysuší nad síranem sodným a zahustí odpařením rozpouštědla. Získá se tak surový odparek, který se vyčistí flash chromatografií. Získá se směs dvou regioisomerů (46 %). Směs obou isomerů poskytla následující spektrální data: <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,58 (m, 2H, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,04 (dd, 2H, J = 19,2 Hz a 3,26 Hz, HCH<sub>e</sub>-CHCO), 3,40 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4,22 (m, 2H, CH-O), 4,57 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), 4,57 (m, 2H, HCH<sub>a</sub>-O), 4,58 (s, 4H, COCH<sub>2</sub>-OMOM), 4,87 (m, 2H, HCH<sub>e</sub>-O), 7,67 (m, 4H, ArH), 7,69 (m, 2H, ArH), 7,86 (m, 2H, ArH), 8,38 (m, 2H, ArH). IČ spektrum (čistý vzorek): 2925, 2843, 1740 (CO), 1654, 1639, 1608 a 1568 cm<sup>-1</sup>.

Stupeň 6: 6- a 11-Acetoxy-3-(2-methoxymethoxy)aceto-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacen-5,12-dion

Směs sloučenin ze stupně 5 (shora) (1,962 g, 5,13 mmolu) se rozpustí ve 130 ml dichlormethanu. Postupně se přidá 26,7 ml anhydridu kyseliny octové, 26,7 ml pyridinu a 0,518 g DMAP. V míchání reakční směsi se pokračuje dalších 30 minut. Potom se reakční směsi vlije do ledové vody a extrahuje se dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí, promyjí kyselinou chlorovodíkovou (4%), vodou, vysuší nad síranem sodným a zahustí. Získá se tak surový odparek, který se chromatografuje flash chromatografií, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 1 : 1. Získá se tak směs žádaných titulních sloučenin ve výtěžku větším než 80 %. Pro tuto směs byla získána následující spektrální data: <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,54 (m, 2H, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,10 (m, 2H,

$\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4,23 (dd, 2H,  $J = 10,48$  Hz a  $3,84$  Hz,  $\text{OCHC=O}$ ), 4,58 (s, 2H,  $\text{CO-CH}_2\text{OMOM}$ ), 4,58 (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{OMOM}$ ), 4,58 (m, 2H,  $\text{HCH}_a\text{-O}$ ), 4,72 (s, 4H,  $\text{COCH}_2\text{OCH}_3$ ), 4,95 (m, 2H,  $\text{HCH}_e\text{-O}$ ), 7,72 (m, 4H, ArH), 8,19 (m, 4H, ArH), 8,54 (s, 1H, ArH), 8,58 (s, 1H, ArH).

Stupeň 7: 3-(2-Hydroxy-1-propylenketál)acetoxy-6-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion a 3-(2-hydroxy-1-propylenketál)aceto-11-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion

Směs tetracyklů ze shora uvedeného stupně 6 (70 mg, 0,16 mmolu) se rozpustí v toluenu (30 ml). Potom se přidá 1,3-propandiol (1 ml) a PPTS (2 mg). Reakční směs se vaří přes noc pod zpětným chladičem s Dean Starkovým nástavcem, aby bylo možno během reakce z reakční směs odstraňovat vodu. Reakční směs se extrahuje dichlormethanem, organické fáze se spojí, promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zahustí ve vakuu. Surový odparek se chromatografuje flash chromatografií, eluce směsí ethylacetátu s dichlormethanem (1 : 1). Získají se tak žádané titulní produkty (66 mg) ve výtěžku 94 %. Následující spektrální data byla zaznamenána pro oba isomery jako směs.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 1,55 (m, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH-H-CH}_2\text{-O}$ ), 1,85 (m, 2H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH-H-CH}_2\text{O}$ ), 2,05 (m, 2H, OH), 2,25 (m, 2H,  $\text{HCH}_a\text{CH}$ ), 2,58 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_2$ ), 2,61 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,80 (m, 2H,  $\text{HCH}_e\text{CHC}$ ), od 3,55 do 4,15 (m, 14H,  $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  a  $\text{HC-O}$ ), 4,52 (m, 2H,  $\text{HCH}_a\text{-O}$ ), 4,94 (m, 2H,  $\text{HCH}_e\text{-O}$ ), 7,69 (m, 4H, ArH), 8,07 (m, 4H, ArH), 8,52 (s, 1H, ArH), 8,57 (s, 1H, ArH). IČ spektrum (čistá látka): 3454,6, 2929,2, 2878,6, 1766,4 (CO), 1658,0, 1612,4  $\text{cm}^{-1}$ .

Stupeň 8: 3-(2-Acetoxy-1-propylenketál)aceto-6-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion a 3-(2-acetoxy-1-propylenketál)aceto-11-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion

Směs tetracyklických sloučenin ze shora uvedeného stupně 7 (367 mg, 0,84 mmolu) se rozpustí v dichlormethanu (20 ml).

K tomuto roztoku se postupně přidá anhydrid kyseliny octové (1,0 ml), pyridin (1,0 ml) a DMAP (60,9 mg). Reakce byla ukončena během půl hodiny. Reakční směs byla extrahována dichlormethanem. Organické fáze se spojí, promyjí vodou a vysuší nad síranem hořečnatým. Zahuštěním ve vakuu se získá surový odparek. Tento odparek se chromatografuje flash chromatografií, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 7 ku třem. Získá se tak žádaný produkt jako směs dvou látek (278 mg, 0,6 mmolu, 69 %). Pro tuto směs byla získána následující spektrální data.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm,  $\delta$ ): 1,85 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-OCH}_2$ ), 2,11 (s, 6H,  $\text{CH}_2\text{OCOCH}_2$ ), 2,60 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,63 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,86 (m, 4H,  $\text{HCH}_a, \text{eCHC} <$ ), 3,98 (m, 1OH,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$  a  $\text{OCHC} <$ ), 4,29 (d, 2H,  $J = 11,87$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-OCOCH}_2$ ), 4,5 (m, 2H,  $\text{HCH}_a\text{-O}$ ), 4,94 (dd, 2H,  $\text{HCH}_a\text{O}$ ), 5,05 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ ), 7,70 (m, 4H, ArH), 8,10 (m, 4H, ArH), 8,56 (s, 1H, ArH), 8,61 (s, 1H, ArH). IČ spektrum (čistá látka): 2922,3, 1774,8, 1745,6 ( $\text{C=O}$ ), 1669,9 a 1617,5 ( $\text{C=O}$  chinonu), 1431,1  $\text{cm}^{-1}$ .

Stupeň 9: 3-(2-Acetoxy-1-propylenketál)aceto-6-acetoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion a 3-(2-acetoxy-1-propylenketál)-aceto-11-acetoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion

Směs tetracyklických sloučenin ze shora uvedeného stupně 8 (34 mg, 0,09 mmolu) se rozpustí v tetrachlormethanu (13 ml). K této směsi se přidá NBS (32 mg, 0,18 mmolu) a benzoylperoxid (2 mg). Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem za ozařování sluneční lampou (pod argonem) po dobu asi jedné hodiny. Potom se zahustí odpařením ve vakuu, odparek se rozmíchá se směsí tetrahydrofuranu s vodou (6 ml, 1:1), načež se extrahuje dichlormethanem. Organické fáze se spojí, promyjí vodou, vysuší nad síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Takto získaný surový odparek se chromatografuje flash chromatografií, eluce směsí ethylacetátu s dichlormethanem v poměru 1 : 1. Získá se tak žádaný produkt jako směs ve výtěžku 59 % (26,5 mg, 0,05 mmolu). Tato směs poskytla ná-

sledující spektrální data.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm,  $\delta$ ): 1,85 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 2,12 (s, 6H,  $\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$ ), 2,60 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,62 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,86 (m, 4H,  $\text{HCH}_a, \text{eCHC} <$ ), 4,08 (m, 8H,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 4,38 (d, 2H,  $\text{CH}_2\text{-OCOCH}_3$ ), 4,46 (dd, 2H,  $\text{OCHC} <$ ), 4,89 (široký dublet, 2H,  $J = 12,03$  Hz,  $\text{CH}_2\text{-OCOCH}_3$ ), 6,14 (široký dublet, 2H,  $J = 12,64$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 7,71 (m, 4H, ArH), 8,05 (m, 4H, ArH), 8,56 (s, 1H, ArH), 8,59 (s, 1H, ArH). IČ spektrum (čistá látka): 3402,0 (OH), 2925,3, 1772,2, 1735,0, 1666,8, 1617,3, 1443,7  $\text{cm}^{-1}$ .

Stupeň 10: 3-(2-Hydroxy)aceto-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion a 3-(2-hydroxy)aceto-11-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion

Reakční směs, která obsahuje oba tetracyklické isomery ze shora uvedeného stupně 5 (500 mg, 30%, 0,39 mmolu), se rozpustí ve 20 ml methanolu. Potom se k roztoku přidá 10 ml 2,5N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá půl hodiny za teploty místnosti, extrahuje se dichlormethanem (150 ml), organická vrstva se oddělí, promyje vodou a vysuší nad síranem hořečnatým. Zfiltrováním a odpařením se získá odparek, který se přečistí flash chromatografií. Získá se nedělitelná směs titulních sloučenin (20 mg, 15 %). Následující spektra byla získána pro tuto směs.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,80 (m, 1H,  $\text{HCH}_a\text{CHC=O}$ ), 3,1 (m, 1H,  $\text{HCH}_e\text{CHC=O}$ ), 3,67 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,33 (m, 1H,  $\text{CH-O}$ ), 4,68 (m, 1H,  $\text{HCH}_a\text{O}$ ), 5,03 (m, 1H,  $\text{HCH}_e\text{O}$ ), 7,71 (m, 2H, ArH), 7,94 (m, 1H, ArH), 8,11 (m, 1H, ArH), 8,48 (m, 1H, ArH), 13,70 (s, 1H, vyměnitelný hydroxyl), 13,83 (s, 1H, vyměnitelný hydroxylový proton).

Stupeň 11: 6,11-Diacetoxy-3-(2-methoxymethoxy)aceto-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion

Směs tetracyklických sloučenin ze shora uvedeného stupně 5 (273 mg, 0,71 mmolu) se nechá zreagovat s octanem olovičitým (370 mg, 3,1 mmolu) ve tmě za přítomnosti 10 ml

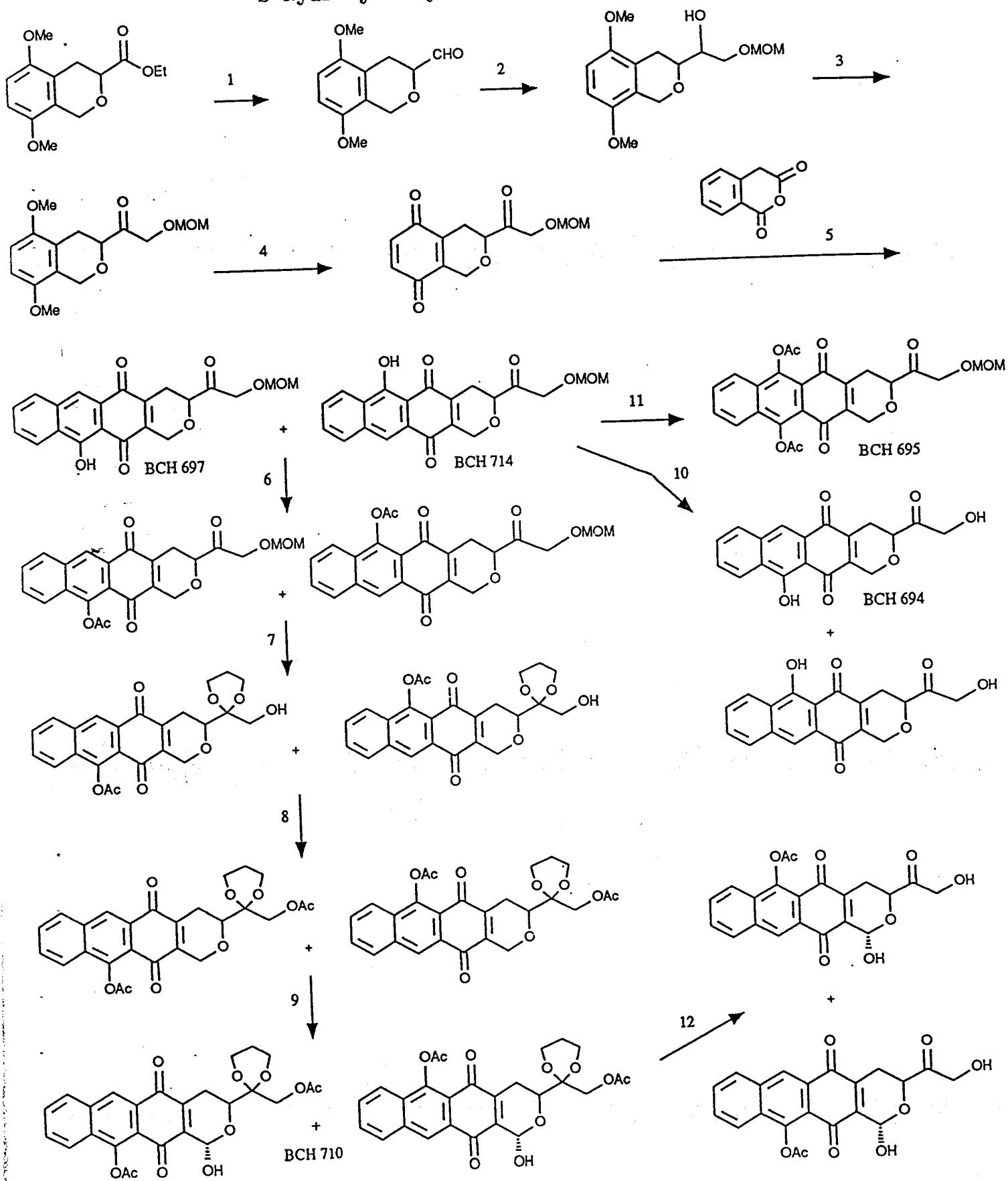
dichlormethanu a 30 ml kyseliny octové dva dny za teploty místnosti. Směs se pak zahustí ve vakuu. Odparek se roztřepe mezi vodu a chloroform. Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí odpařením. Získaný odparek se nechá zreagovat s anhydridem kyseliny octové (4 ml), pyridinem (4 ml) a DMAP (68 mg). Reakce se nechá probíhat dva dny. Přidá se 20 ml vody a 50 ml dichlormethanu. Organická vrstva se oddělí, promyje roztokem chloridu sodného a vysuší nad bezvodým síranem hořečnatým. Flash chromatografií/odparku se získá titulní sloučenina (47 mg, 17 %). Následující spektrální data jsou data směsi isomerních sloučenin.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,50 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,51 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 2,25 (m, 1H,  $\text{HCH}_a\text{CH}-\text{C}=\text{O}$ ), 3,10 (m, 1H,  $\text{HCH}_e\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,40 (s, 3H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4,27 (m, 1H, CHO), 4,61 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ), 4,72 (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{OMOM}$ ), 4,70 (m, 1H,  $\text{HCH}_e-\text{O}$ ), 5,05 (m, 1H,  $\text{HCH}_e-\text{O}$ ), 7,73 (m, 2H, ArH), 8,16 (m, 2H, ArH). IČ spektrum (čistá látka): 2934, 1775, 1742 (CO), 1683 a 1598  $\text{cm}^{-1}$ .

Stupeň 12: 3-(2-Hydroxy)aceto-6-acetoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion a 3-(2-hydroxy)aceto-11-acetoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanaftacen-5,12-dion

Směs tetracyklických sloučenin ze shora uvedeného stupně 11 (30 mg, 0,06 mmolu) se rozpustí v acetonu a vodě (12 ml, směs 1 : 1, 58,42). K tomuto roztoku se přidá po kapkách koncentrovaná kyselina chlorovodíková (asi 4 ml). Tato směs se míchá několik hodin za teploty místnosti dokud se nespoteřebují výchozí látky. Potom se přidává tak dlouho nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného, dokud se nedosáhne pH 8. Směs se pak extrahuje dichlormethanem, vysuší se nad síranem sodným a zahustí se odpařením ve vakuu. Takto získaný surový odparek se chromatografuje flash chromatografií, eluce směsí ethylacetátu s dichlormethanem v poměru 1 : 1. Získá se titulní sloučenina jako směs (39 %, 9,3 mg, 0,02 mmolu). Pro tuto směs byla získána následující

spektrální data.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):  
2,62 (s, 6H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 3,15 (m, 2H,  $\text{HCH}_a\text{CHC=O}$ ), 3,62 (m, 2H,  
 $\text{HCH}_b\text{CHC=O}$ ), 4,62 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,88 (m, 2H,  $\text{CH=O}$ ), 6,16  
(d, 2H,  $J = 13,95$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 7,74 (m, 4H, ArH), 8,11 (m,  
4H, ArH), 8,62 (m, 2H, ArH). IČ spektrum (čistá látka):  
3367,6 (široký signál, OH), 2932,2, 2855,7, 1771,7,  
1738,8 ( $\text{C=O}$ ), 1664,9 a 1617,9 ( $\text{CO}$  chinonu)  $\text{cm}^{-1}$ .

# Příprava tetrahydroantracen[2,3-c]pyran-3-yl-derivátů s hydroxymethylketonovým substituentem



Příklad 8

Stupeň 1: 3-Karbomethoxy-5,8-dimethoxyisothiochroman

1,4-Dimethoxy-2,3-dibrommethylbenzen (10,0 g, 30,88 mmolu) se rozpustí v dichlormethanu a methanolu (750 ml, směs v poměru 6 : 4). K tomuto roztoku se přidá ethylester 2-merkaptocetové kyseliny (4,02 ml, 37,06 mmolu) v atmosféře argonu za míchání. Směs se pak ochladí na 0 °C. K této směsi se přikape methoxid sodný (4,37M, 8,5 ml, 37,06 mmolu) během dvou hodin pomocí automatické injekční pumpy. Po pěti minutách se rozpoštědlo odpaří. Surový odparek se opět rozpustí v tetrahydrofuranu (400 ml) a opět se ochladí (na 0 °C). Potom se přidá ethoxid sodný (2,10 g, 30,88 mmolu). Ledová lázeň se odstraní a reakční směs se míchá další dvě hodiny. Reakční směs se pak zastaví přidáním nasyceného chloridu amonného a extrahuje se etherem. Organické fáze se spojí, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí. Surový odparek se pak nechá reagovat dvě hodiny při teplotě 0 °C s NaOMe v methanolu a tetrahydrofuranu. Reakční směs se extrahuje etherem (100 ml + 100 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí. Odparek se vyčistí flash chromatografií. Získá se tak titulní sloučenina ve výtěžku 45 %. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm, δ): 2,97 (dd, 1H, J = 16,51 Hz a 8,79 Hz, HCH<sub>a</sub>CHC=O), 3,36 (dd, 1H, J = 16,7 Hz a 5,1 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 3,73 (m, 2H, HCH<sub>a</sub>, e-O), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 6H, dvakrát OCH<sub>3</sub>), 3,85 (m, 1H, HC-S), 6,69 (m, 2H, ArH).

Stupeň 2: 3-Karbomethoxy-5,8-dioxoisothiochroman

K míchanému roztoku isothiochromanu ze shora uvedeného stupně 1 (253 mg, 0,94 mmolu) ve třech mililitrech acetonitrilu se přikape roztok dusičnanu amoceričitého (1,550 g, 283 mmolu) ve třech mililitrech vody. Reakční směs se míchá 10 minut za teploty 0 °C, potom 10 minut za teploty místnosti a pak se extrahuje dichlormethanem (třikrát 10 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného a vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí opárením. Získá se odparek

(213 mg, 0,89 mmolu) ve výtěžku 95 %. O tomto odparku bylo zjištěno, že jde o čistou látku (podle  $^1\text{H}$  NMR spektra).

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,90 (m, 2H,  $\text{HCH}_a$ , e $\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,56 (m, 2H,  $\text{HCH}_a$ , e-S), 3,73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,75 (m, 1H, HC-S), 6,75 (m, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22,2, 26,0, 37,4, 52,8, 136,2, 137,0, 140,0, 140,5, 172,0 (CO esteru), 185,8, 187,0 (CO chinonů). IČ spektrum (čistá látka): 2956, 1736, 1658, 1607, 1442, 1409  $\text{cm}^{-1}$ .

Stupeň 3: 3-Karbomethoxy-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-thia)naftacen-5,12-dion a 3-karbomethoxy-11-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-thia)naftacen-5,12-dion

K míchanému roztoku LDA (0,98 mmolu ve 4 ml tetrahydrofuranu) se přikape roztok anhydridu kyseliny homoftalové (160,2 mg, 0,99 mmolu) ve 4 ml suchého tetrahydrofuranu při teplotě  $-78^\circ\text{C}$  pod argonem. Po desetiminutovém míchání se přidá roztok chinonu ze shora uvedeného stupně 3 (213,0 mg, 0,89 mmolu) ve 4 ml tetrahydrofuranu. V míchání se pokračuje dvacet minut při  $-78^\circ\text{C}$  a potom dvě hodiny za teploty místnosti. Reakce se zastaví přidáním nasyceného roztoku chloridu amonného (10 ml). Reakční směs se roztřepe mezi 0,5N kyselinou chlorovodíkovou (10 ml) a dichlormethan (50 ml). Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným a zahustí se odpařením ve vakuu. Odparek se přečistí flash chromatografií, eluce směsí hexanu s ethylacetátem (7 : 3). Získá se tak směs titulních sloučenin (125 mg, 40 %). Tato směs poskytla následující spektrální data.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,09 (dublet multipletu, 1H,  $\text{HCH}_a\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,21 (dublet multipletu, 1H,  $\text{HCH}_e\text{CHC}=\text{O}$ ), 3,73 (m, 1H, CHS), 3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,82 (m, 2H,  $\text{HCH}_a$ , e-O), 7,69 (m, 2H, ArH), 7,71 (m, 1H, ArH), 8,09 (s, 1H, ArH), 8,44 (m, 1H, ArH), 13,80 (s, 1H, vyměnitelný proton hydroxylové skupiny), 13,89 (s, 1H, vyměnitelný proton hydroxylové skupiny).

Stupeň 4: 6-Acetoxy-3-karbomethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-thianaftacen-5,12-dion a 11-acetoxy-3-karbomethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-thianaftacen-5,12-dion

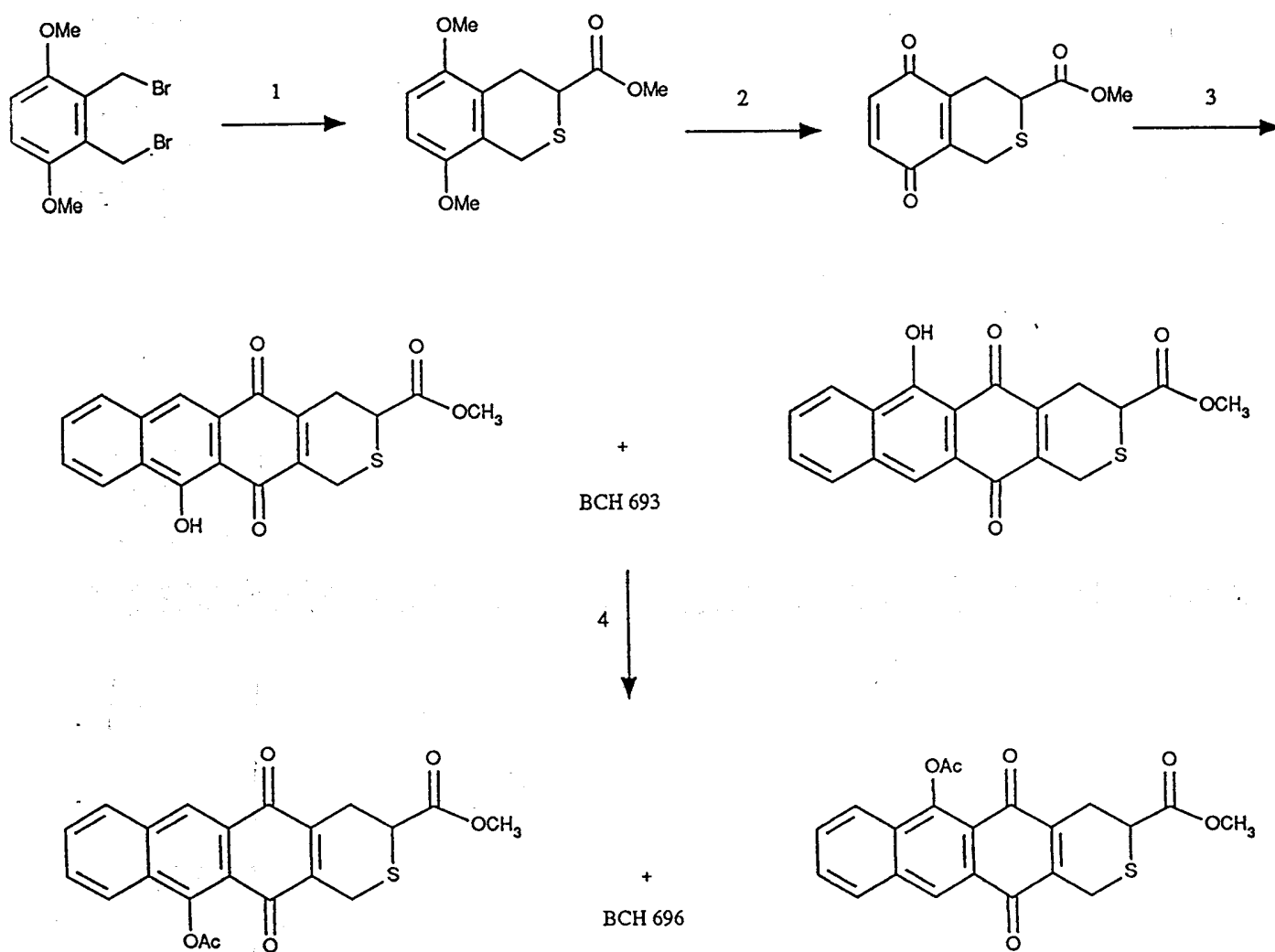
Směs tetracyklů ze shora uvedeného stupně 3 (95 mg, 0,268 mmolu) se nechá reagovat s anhydridem kyseliny octové (2 ml) v pyridinu (2 ml) za přítomnosti katalytického množství DMAP (34 mg) v 10 ml dichlormethanu za teploty místnosti. Po půlhodinovém míchání se směs vlije do 25 ml ledové vody a zředí se 25 ml dichlormethanu. Organická vrstva se promyje dvakrát 0,5N roztokem chlorovodíkové kyseliny (2 x 20 ml) a vysuší nad síranem sodným. Filtrací a následujícím zahuštěním ve vakuu se získá žlutý odparek, který byl přečištěn flash chromatografií. Získá se tak titulní produkt (56 mg, 53 %). Následující spektrální data byla získána pro směs obou isomerů.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm) ( $\delta$ ): 2,60 (s, 3H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 3,10 (m, 2H,  $\text{HCH}_a$ , eCHCO), 3,7 (m, 1H, CH-S), 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,81 (m, 2H,  $\text{HCH}_a$ , e-S), 7,73 (m, 2H, ArH), 8,06 (m, 2H, ArH), 8,59 (s, H, ArH). IČ spektrum (čistá látka): 2960, 2922, 1770, 1738 (CO), 1662, 1634, 1623 (CO chinonu)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 9

Stupeň 1: terc.-Butylester 2-benzoyloxy-acetooctové kyseliny

K míchanému roztoku terc.butylesteru acetoctové kyseliny (10 ml, 60 mmolů) v benzenu (120 ml) a tetrahydrofuranu (60 ml) se přidá hydrid sodný (1,5 g, 61 mmolů) v jednotlivých dávkách po 15 minutách. Přidá se benzoylperoxid (2,91 g, 12 mmolu) rozpuštěný v benzenu (30 ml). Po jedné hodině se reakční směs promyje 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného, dvakrát 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 50 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného. Organická vrstva se pak vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Nadbytek terc.butylacetoacetátu se odstraní oddestilováním za sníženého tlaku. Odparek (světle žlutý olej) (2,4 g, 72 %) byl charakterizován jako terc.butylester 2-benzoyloxyacetooctové

Příklad 8: Příprava tetrahydroantraceno[2,3-c]thiopyran-3-yl-derivátů



kyseliny.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 1,52 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,42 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 5,63 (s, 1H,  $-\text{CH}-\text{O}$ ), 7,47 (dt,  $J = 0,7$  Hz a 7,4 Hz, 2H, ArH), 7,61 (dublet tripletu,  $J = 0,7$  Hz a 7,4 Hz, 1H, ArH), 8,13 (dd,  $J = 1,4$  a 7,1 Hz, 2H, ArH).

Stupeň 2: 3,6-Dimethoxy-2-brom<sup>m/</sup>ethylen-1-(3-terc.butylkarboxyloxy-3-benzoyloxy-2-butanon-4-yl)benzen

K míchanému roztoku, který obsahuje 500 mg (1,55 mmolu) 3,6-dimethoxy-1,2-dibromethylen-benzenu a 684 mg (2,46 mmolu) terc.butylesteru 2-benzoyloxyacetové kyseliny v 11 ml acetonitrilu a 6,5 ml tetrahydrofuranu, se přidá 1 g uhličitanu cesného. Po 45 minutách se reakční směs zfiltruje přes silikagel. Rozpouštědlo se pak odstraní ve vakuu. Získá se tak 948 mg surového 3,6-dimethoxy-2-brom<sup>m/</sup>ethylen-1-(3-terc.butylkarboxyloxy-3-benzoyloxy-2-butanon-4-yl)benzen.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 1,45 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2,41 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 3,53 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,82 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,83 (dva dublety,  $J = 14,8$  Hz, 2H,  $\text{ArHCH}_2-$ ), 4,79 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ), 6,72 (dva dublety,  $J = 9,0$  Hz, 2H, ArH), 7,38 (m, 2H,  $\text{ArHCO}-$ ), 7,54 (m, 1H,  $\text{ArHCO}-$ ), 7,81 (m, 2H,  $\text{ArHCO}-$ ).

Stupeň 3: 3,6-Dimethoxy-2-bromethylen-1-(3-benzoyloxy-2-butanon-4-yl)-benzen

K míchanému roztoku, který obsahuje 948 mg surového  $\beta$ -ketóesteru ve 12 ml acetonu, se pomalu přidá 6 ml 48% kyseliny bromovodíkové. Reakční směs se zahřívá 105 minut na teplotu 50 °C, potom se vlije do 50 ml vody a 50 ml etheru a pomalu se přidá 100 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Vodná vrstva se extrahuje 50 ml etheru. Organické vrstvy se promyjí 50 ml nasyceného vodného chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se získá 828 mg světle žlutého oleje, který byl charakterizován jako 3,6-dimethoxy-2-brom<sup>m/</sup>ethylen-1-(3-benzoyloxy-2-butanon-4-yl)-benzen.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3, \delta$ ): 2,29 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 3,24 (dd,  $J = 9,0$  Hz a 14,3 Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-$ ), 3,45 (dd,  $J = 4,6$  a 14,3 Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}-$ ), 3,81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,83 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,80

(dva dublety,  $J = 9,7$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-Br}$ ), 5,51 (dd,  $J = 4,6$  Hz a  $9,0$  Hz, 1H,  $-\text{CH-O-}$ ), 6,77 (dva dublety,  $J = 9,0$  Hz, 2H, ArH), 7,43 (m, 2H, ArHCO-), 7,55 (m, 1H, ArHCO-), 7,95 (m, 2H, ArHCO-).

Stupeň 4: 3,6-Dimethoxy-2-(3-benzoyloxy-2-butanon-4-yl)benzaldehyd

K míchanému roztoku, který obsahuje 828 mg surového benzylbromidu v 10 ml dimethylsulfoxidu, se přidá 390 mg (4,65 mmolu) hydrogenuhličitanu sodného. Reakční směs se zahřívá 25 minut na teplotu  $90^\circ\text{C}$ , potom se vlije do 150 ml vody a extrahuje se 3 x 50 ml ethyletheru. Organické vrstvy se promyjí 50 ml nasyceného vodného chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se chromatografuje flash chromatografií, eluce směsí hexanů s ethylacetátem v poměru 3 : 1. Získá se tak titulní sloučenina ve výtěžku 60 % (319 mg) pro tři stupně.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,34 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 3,65 (m, 2H, ArH- $\text{CH}_2$ -), 3,81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,84 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 5,42 (dd,  $J = 5,1$  Hz a  $9,1$  Hz, 1H,  $-\text{CH-O}$ ), 6,85 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, ArH), 7,04 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H, ArH), 7,41 (m, 2H, ArHCOO-), 7,54 (m, 1H, ArHCOO-), 8,00 (m, 2H, ArHCO-), 10,62 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ).

Stupeň 5: Dimethylacetál 3,6-dimethoxy-2-(3-hydroxy-2-butanon-4-yl)benzaldehydu

K míchanému roztoku 319 mg (0,93 mmolu) ketoaldehydu v 10 ml methanolu a 2 ml methylesteru kyseliny orthomravenčí se přidá 30 mg p-toluensulfonové kyseliny. Po 3,5 hodiny se přidá 600 mg hydroxidu draselného a 3 ml vody. Reakční směs se vaří 4 hodiny pod zpětným chladičem. Roztok se pak ochladí, methanol se odpaří a přidá se 25 ml vody a 25 ml ethyletheru. Vodná vrstva se extrahuje 2 x 25 ml ethyletheru. Organické vrstvy se promyjí 25 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se získá 280 mg oleje surového dimethylacetálu 3,6-dimethoxy-2-(3-hydroxy-2-butanon-4-yl)benzaldehydu.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,33 (s, 1H,  $-\text{CH}_3$ ),

3,03 (dd,  $J = 2,9$  Hz a  $13,9$  Hz, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{O}-$ ), 3,26 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,27 (m, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{O}-$ ), 3,30 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,31 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,53 (s, 3H  $-\text{OCH}_3$ ), 3,75 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,76 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,07 (m, 1H,  $-\text{CH}-\text{O}-$ ), 4,17 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H,  $-\text{OH}$ ), 5,86 (s, 1H,  $\text{ArHCH}-\text{O}$ ), 6,75 (dva dublety,  $J = 9,0$  Hz, ArH).

Stupeň 6: Dimethylacetál methyl-(1,5,8-trimethoxyisochroman-3-yl)-ketonu

K míchanému roztoku, který obsahuje 280 mg surového produktu ze shora uvedeného stupně/5 ve 4 ml methanolu, se přidá 30 mg pyridinium-p-toluensulfonátu. Po třiceti minutách se přidá 100  $\mu\text{l}$  triethylaminu a methanol se odpaří. Odparek se rozpustí v methylenchloridu a zfiltruje se přes silikagel, rozpouštědlo se odpaří a odparek se vyčistí (není to nutné, protože surový odparek je podle NMR spektra čistý) flash chromatografií, eluce směsí hexanů s ethylacetátem v poměru 2 : 1. Isochromanový analog se získá ve výtěžku vyšší než 80 % (pro dva stupně) (225 mg).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,40 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 2,47 (dd,  $J = 11,8$  Hz a  $17,6$  Hz, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_a-\text{CH}-$ ), 2,79 (dd,  $J = 3,8$  Hz a  $17,6$  Hz, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_e-\text{CH}-$ ), 3,29 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,32 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,62 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,78 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,81 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,35 (dd,  $J = 3,8$  Hz a  $11,8$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}$ ), 5,63 (s, 1H,  $\text{ArH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}$ ), 6,73 (dva dublety,  $J = 8,9$  Hz, 2H, ArH).

Stupeň 7: Methyl-(1-methoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)-keton

K míchanému roztoku sloučeniny ze stupně 6 (7 mg, 0,023 mmolu) v acetonitrilu (0,5 ml) při teplotě  $0^\circ\text{C}$  se pomalu přidá dusičnan amoceričitý (CAN) (44 mg, 0,069 mmolu) ve vodě (0,5 ml). Po třiceti minutách se přidá voda (10 ml) a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické fáze se promyjí chloridem sodným a vysuší nad síranem hořečnatým. Zfiltrováním a zahuštěním ve vakuu se získá žlutý olej titulní sloučeniny, který již nepotřeboval žádné další čištění.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,34 (s, 3H,  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ), 2,39 (dd,

$J = 11,3$  Hz a  $19,8$  Hz, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_a-\text{CH}$ ),  $2,85$  (dd,  $J = 4,1$  Hz a  $19,8$  Hz, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_e-\text{CH}-$ ),  $3,61$  (s, 3H,  $-\text{OMe}$ ),  $4,48$  (dd,  $J = 4,1$  Hz a  $11,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}$ ),  $5,52$  (s, 1H,  $\text{ArH}-\underline{\text{C}}\text{H}-\text{O}$ ),  $6,78$  (dva dublety,  $J = 10,2$  Hz, 2H, ArH).

Stupeň 8: Methyl-(1-methoxy-6- a 11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton

K míchané směsi hydridu sodného (8,7 mg, 0,36 mmolu) v tetrahydrofuranu (2 ml) při teplotě  $0^\circ\text{C}$  se přidá anhydrid kyseliny homoftalové (57 mg, 0,35 mmolu). Po deseti minutách se přidá sloučenina ze stupně 7 (79 mg, 0,35 mmolu) v tetrahydrofuranu (2 ml). Reakční směs se zahřeje na teplotu místnosti. Po jedné hodině se přidá 1N kyselina chlorovodíková (10 ml) a směs se extrahuje dichlormethanem. Organická fáze se promyje solným roztokem, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Odparek se vyčistí flash chromatografií, eluce směsí toluenu s acetonem v poměru 95 : 5. Získá se tak titulní sloučenina ve výtěžku 10 % (13 mg).

$^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):  $2,36$  (s, 3H,  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ),  $2,55$  (dd,  $J = 11,8$  Hz a  $19,7$  Hz, 1H,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_a-\text{CH}-\text{O}-$ ),  $3,07$  (dd,  $J = 4,1$  Hz a  $19,7$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_e-\text{CH}-\text{O}$ ),  $3,68$  (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ),  $4,56$  (dd,  $J = 4,1$  Hz a  $11,8$  Hz, 1H,  $-\text{CH}-\text{CO}$ ),  $5,71$  (s, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ),  $7,7$  (m, 2H, ArH),  $7,95$  (dd,  $J = 1,6$  Hz a  $7,1$  Hz, 1H, ArH),  $8,09$  (s, 1H, ArH),  $8,46$  (dd,  $J = 1,6$  Hz a  $8,7$  Hz, 1H, ArH).

Stupeň 9: Methyl-(5,8-dimethoxy-1-hydroxyisochroman-3-yl)-keton

K míchanému roztoku surového produktu ze shora uvedeného stupně 5 (1,89 g, 5,49 mmolu) ve směsi acetonu (80 ml) a vody (25 ml) se přidá monohydrát p-toluensulfonové kyseliny (70 mg, 0,37 mmolu). Po tříhodinovém míchání za teploty místnosti se přidá triethylamin (2 ml, 1,43 mmolu) a směs se míchá dalších 5 minut. Směs se pak odpaří tak, aby se objem snížil na asi 10 ml. Přidá se aceton (80 ml) a voda (15 ml). Potom se přidá monohydrát p-toluensulfonové kyseliny (70 mg, 0,37 mmolu). Po 3,5 hodiny se přidá triethylamin (3 ml, 2,15 mmolu).

Reakční směs se odpaří na malý objem a extrahuje se etherem (tříkrát po 100 ml). Extrakt se promyje roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří.

Získá se tak zcela čistý 1-hydroxyisochroman (1,3 g, výtěžek 94 %), t.t. 136 až 138 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ): 2,32 (3H, s, CH<sub>3</sub>O), 2,51 (1H, dd, J = 12,4 Hz a 17,5 Hz, H-4), 2,97 (1H, d, J = 3,5 Hz, -OH), 3,06 (1H, dd, J = 4,1 Hz a 17,5 Hz, H-4), 3,77 a 3,82 (3H, každý singlet, ArOCH<sub>3</sub>), 4,70 (1H, dd, J = 4,1 Hz a 12,4 Hz, H-3), 6,22 (1H, d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,71 a 6,76 (1H, oba dublety, J = 9,0 Hz, ArH).

Stupeň 10: Methyl-(1-hydroxy-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)-keton

K míchanému roztoku sloučeniny ze shora uvedeného stupně 9 (123 mg, 0,488 mmolu) v acetonitrilu (10 ml) se při 0 °C pomalu přidá dusičnan amoceričitý (802 mg, 1,46 mmolu; CAN) ve vodě (6 ml). Po třiceti minutách se přidá voda (40 ml) a směs se extrahuje dichlormethanem. Organické fáze se promyjí roztokem chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Po zfiltrování a odpaření ve vakuu se získá žlutý olej titulní sloučeniny, který nepotřebuje další čištění (106 mg, 98 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,31 (s, 3H, -CO-CH<sub>3</sub>), 2,39 (dd, J = 11,5 Hz a 19,6 Hz, 1H, -CH<sub>a</sub>-CH), 2,88 (dd, J = 4,2 Hz a 19,6 Hz, 1H, -CH<sub>e</sub>-CH), 3,90 (široký singlet, 1H, -OH), 4,65 (dd, J = 4,2 Hz a 11,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-O), 6,04 (s, 1H; ArH-CH-O), 6,80 (dva dublety, J = 10,2 Hz, 2H, ArH).

Stupeň 11: Methyl-(1-hydroxy-6- a 11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4-5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton

K míchanému roztoku anhydridu kyseliny homoftalové (87 mg, 0,536 mmolu) v tetrahydrofuranu (6 ml) se při teplotě 0 °C přidá roztok bis(trimethylsilyl)amidu sodného (0,536 mmolu, 536 μl) v tetrahydrofuranu. Po pěti minutách se reakční směs ochladí na -78 °C. Přidá se roztok (získaný z hydroxychinonu (119 mg, 0,536 mmolu), methoxypropenu (300 μl) a katalytického množství pyridinium-p-toluensulfonátu) v dichlormethanu (2 ml). Po jedné hodině při -78 °C se reakční směs

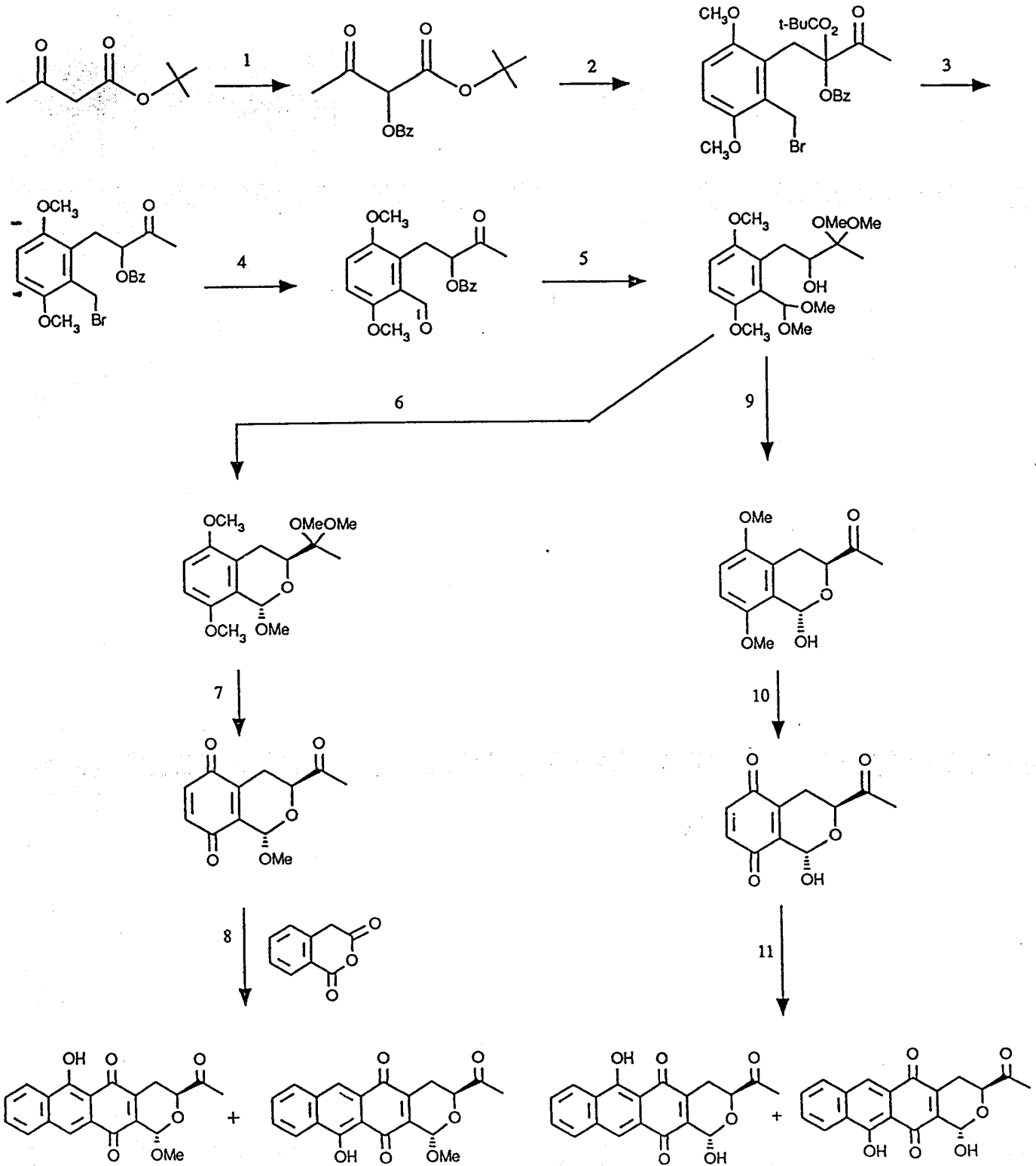
během dvou hodin ohřeje na teplotu místnosti, potom se přidá 1N kyselina chlorovodíková (5 ml) a po pěti minutách se směs extrahuje dichlormethanem. Organické fáze se promyjí solným roztokem, vysuší se nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí ve vakuu. Odparek se vyčistí flash chromatografií, eluce směsí toluenu s acetonem v poměru 90 : 10. Získá se tak 12 mg (výtěžek 7 %) titulní sloučeniny.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz, DMSO,  $\delta$ ): 2,26 (s, 3H,  $-\text{CO}-\text{CH}_3$ ), 2,49 (dd,  $J = 11,5$  Hz a 19,4 Hz, 1H,  $-\text{CH}_a-\text{CH}-\text{O}$ ), 2,85 (dd,  $J = 4,2$  Hz a 19,4 Hz, 1H,  $-\text{CH}_e-\text{CH}-\text{O}$ ), 4,64 (dd,  $J = 4,2$  Hz a 11,5 Hz, 1H,  $-\text{CH}-\text{CO}$ ), 5,95 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}$ ), 6,26 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H,  $-\text{OH}$ ), 7,81 (m, 2H, ArH), 8,13 (s, 1H, ArH), 8,22 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H, ArH), 8,36 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, ArH), 13,71 (s, 1H, ArOH).

#### Příklad 10

Stupeň 1: N,N-Diethyl(2,5-dimethoxy)benzamid

K míchanému roztoku 2,5-dimethoxybenzoové kyseliny (6,61 g, 36,3 mmoly) v 50 ml dichlormethanu se přidá roztok  $(\text{COCl})_2$  v dichlormethanu (2,0M, 20 ml, 40,0 mmolů) při teplotě  $0^\circ\text{C}$  v atmosféře argonu. Po přidání katalytického množství pyridinu (0,2 ml) bylo pozorováno uvolňování plynu. Reakce byla zahřáta na teplotu místnosti a míchána tři hodiny. Těkavé podíly byly odstraněny. Odparek se rozpustí ve 300 ml diethyletheru. Při teplotě  $0^\circ\text{C}$  v atmosféře argonu se přikape diethylamin (5,26 ml, 50,8 mmolu). Výsledná směs se míchá za teploty místnosti další tři hodiny, reakce se pak zastaví přidáním nasyceného roztoku uhličitanu draselného. Organická vrstva se promyje 2N hydroxidem sodným a vodou, vysuší se nad síranem hořečnatým a odpaří. Flash chromatografie odparku, eluce směsí dichlormethanu s ethylacetátem (1 : 1) poskytla čistou titulní sloučeninu (8,34 g, 35,1 mmolu) ve výtěžku 97 % (8,34 g, 35,1 mmolu) jako bílou pevnou látku.  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,05 (3H, triplet,  $J = 7,1$  Hz), 1,24 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,16 (2H, kvartet,  $J = 7,1$  Hz), 3,56 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,77 (1H, m), 6,84 (2H, m).

Příklad 9 : Krátká syntéza antracen[2,3-c]pyran-3-yl-aglykonů s methylketonovým postranním řetězcem



Stupeň 2: N,N-Diethyl(2,5-dimethoxy-6-methyl)benzamid

K míchanému roztoku TMEDA (2,23 ml, 14,8 mmolu) v 25 ml tetrahydrofuranu se přidá sek. butyllithium (1,3M, 11,35 ml, 14,8 mmolu) v atmosféře argonu při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$ . Po dvaceti minutách se přikape při  $-78^{\circ}\text{C}$  roztok N,N-diethyl(2,5-dimethoxy)benzamid (1,4 g, 5,9 mmolu) v 5 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá jednu hodinu za stejné teploty. Potom se přidá methyljodid (1,40 ml, 22,5 mmolu). Výsledná směs se míchá jednu hodinu při  $-78^{\circ}\text{C}$ , načež se přidá 20 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Reakční směs se extrahuje diethyletherem. Spojené organické vrstvy se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí. Flash chromatografie odparku, eluce směsí dichlormethanu s ethylacetátem (1 : 1) poskytla čistou titulní sloučeninu (1,42 g, 5,66 mmolu) ve výtěžku 96 %.  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,02 (3H, triplet,  $J = 7,2$  Hz), 1,26 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,11 (3H, s), 3,12 (2H, q,  $J = 7,2$  Hz), 3,45 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,79 (3H, s), 6,68 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 6,76 (1H, dublet,  $J = 8,9$  Hz).

Stupeň 3: 3,4-Dihydro-5,8-dimethoxy-3-vinylisokumarin

K míchanému roztoku benzamid z shora uvedeného stupně 2 (3,51 g, 14,0 mmolu) ve 140 ml tetrahydrofuranu se při  $-78^{\circ}\text{C}$  v atmosféře argonu přidá butyllithium (2,5M, 9,0 ml, 22,5 mmolu). Přidávání se provádí po kapkách. Během přidávání roztok zčervená. Po 30 minutách míchání se přidá akrolein (2,25 ml, 33,6 mmolu). V míchání se pokračuje jednu hodinu při teplotě  $-78^{\circ}\text{C}$ . Reakce se pak zastaví přidáním 100 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Směs se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí. Bez dalšího čištění se tento odparek rozpustí ve 180 ml benzenu, roztok se zahřeje k teplotě varu a vaří se pod zpětným chladičem pět dnů v přítomnosti kamforsulfonové kyseliny (2,93 g, 12,6 mmolu). Po ochlazení na teplotu místnosti se přidá 200 ml hydrogenuhlíčitanu sodného (5 %) a 200 ml dichlormethanu. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Flash chromato-

grafie odparku, eluce směsí dichlormethanu s hexanem a ethylacetátem (2 : 4 : 1) poskytla titulní isokumarin (1,28 g, 5,47 mmolu) ve výtěžku (celkovém) 39 %.  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,76 (1H, dd,  $J = 16,9$  Hz a 10,9 Hz), 3,22 (1H, dd,  $J = 16,9$  Hz a 3,3 Hz), 3,83 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,85 (1H, m), 5,29 (1H, dd,  $J = 10,6$  Hz a 1,1 Hz), 5,44 (1H, dd,  $J = 17,3$  Hz a 1,1 Hz), 6,0 (1H, m), 6,88 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz), 7,06 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz).

#### Stupeň 4: 3,4-Dihydro-1,5,8-trimethoxy-3-vinylisokumarin

K míchanému roztoku isokumarinu ze stupně 3 (shora uvedeného) (9,4 mg, 0,4 mmolu) v 8 ml toluenu se přidá roztok DIBAL-H (1M, 0,50 ml, 0,50 mmolu) při teplotě  $-78^\circ\text{C}$  v atmosféře argonu. Výsledná směs se míchá při teplotě  $-78^\circ\text{C}$  po dobu 1,5 hodiny. Přidá se dekahydrát síranu sodného (100 mg, 0,31 mmolu). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, zfiltrváním se odstraní pevné části a promyje se acetonem. Filtrát se odpaří. Získá se tak olejovitý odparek, který obsahuje odpovídající laktol. Bez dalšího čištění se odparek nechá reagovat deset minut za teploty místnosti s 5 ml methanolu, 1 ml trimethoxymethanu a PTSA (30 mg, 0,16 mmolu). Rozpouštědla se odstraní na rotačním odpařováku. Odparek se chromatografuje flash chromatografií, eluce směsí hexanu s ethylacetátem (7 : 3). Získá se tak titulní isokumarin (65 mg, 0,26 mmolu) ve výtěžku 65 % (celkovém).  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,47 (1H, dd,  $J = 17,2$  Hz a 12,0 Hz), 2,85 (1H, dd,  $J = 17,2$  Hz a 3,6 Hz), 3,56 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,63 (1H, m), 5,24 (1H, dublet tripletu,  $J = 10,6$  Hz a 1,4 Hz), 5,43 (1H, dublet tripletu,  $J = 17,3$  Hz a 1,4 Hz), 5,63 (1H, s), 6,05 (1H, m), 6,70 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 6,76 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz).

#### Stupeň 5: 1-Methoxy-3-vinylisochroman-5,8-dion

K míchanému roztoku isokumarinu ze shora uvedeného stupně 4 (30 mg, 0,12 mmolu) ve dvou mililitrech acetonitrilu se přikape roztok  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  v jednom ml vodu při  $0^\circ\text{C}$ . Po pěti minutách se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se dalších třicet minut. Reakční směs se zředí 10 ml

dichlormethanu a 10 ml vody. Organická vrstva se promyje vodou. vysuší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Odparek se vyčistí flash chromatografií, eluce směsí hexanu s ethylacetátem v poměru 7 : 3. Získá se tak čistý produkt (15 mg, 0,07 mmolu) ve výtěžku 57 % spolu s vedlejším produktem (10 mg, 0,05 mmolu, výtěžek 40 %). Vedlejší produkt je možné převést na žádaný produkt ve výtěžku 92 % reakcí s trimethoxymethanem v methanolu s PTSA za teploty místnosti. <sup>1</sup>H NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,29 (1H, dd, J = 19,4 Hz a 11,4 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 19,4 Hz a 3,6 Hz), 3,55 (3H, s), 4,52 (1H, m), 5,27 (1H, dd, J = 10,5 Hz a 1,4 Hz), 5,41 (1H, dd, J = 17,3 Hz a 1,4 Hz), 5,43 (1H, s), 5,98 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 10,2 Hz).

Stupeň 6: 6-Hydroxy-1-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-vinyl-2-oxanaftacen-5,12-dion

K míchanému roztoku diisopropylaminu (0,254 ml, 1,8 mmolu) v 6 ml tetrahydrofuranu se přidá roztok butyllithia (2,5M, 0,725 ml, 1,8 mmolu) za teploty 0 °C v atmosféře argonu. Směs se míchá dvacet minut. Čerstvě připravený roztok LDA se ochladí na -78 °C a míchá se dalších pět minut. Přikape se roztok anhydridu kyseliny homoftalové (294 mg, 1,8 ml) ve 4 ml tetrahydrofuranu. Roztok se zabarví žlutě, zeleně a pak nažloutle. Po přidání se směs míchá dalších pět minut, při tom se injekční stříkačkou rychle přidá chinon ze shora uvedeného stupně 5 (332 mg, 1,5 mmolu) ve 4 ml tetrahydrofuranu. Výsledná směs se míchá dvacet minut při -78 °C, dvě hodiny za teploty místnosti a pak se nechá přes noc v ledničce. Směs se zředí 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, čímž se reakce zastaví, a roztřepe se mezi 1N kyselinu chlorovodíkovou a dichlormethan. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí odpařením rozpouštědla. Odparek se pak vyčistí chromatograficky flash chromatografií, eluce směsí hexanu s dichlormethanem a ethylacetátem v poměru 2 : 2 : 1. Získá se tak titulní sloučenina ve výtěžku 55 % (276 mg, 0,82 mmolu) jako jediný regioisomer.

Teplota tání produktu: 150 °C (za rozkladu).  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,46 (1H, dublet dubletu,  $J = 19,2$  Hz a 11,4 Hz), 2,89 (1H, dublet dubletu,  $J = 19,4$  Hz a 3,7 Hz), 3,61 (3H, s), 4,60 (1H, m), 5,30 (1H, dublet dubletu,  $J = 10,6$  Hz a 1,3 Hz), 5,45 (1H, dublet dubletu,  $J = 17,3$  Hz a 1,4 Hz), 5,63 (1H, s), 6,04 (1H, m), 7,70 (2H, m), 7,95 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz), 8,11 (1H, s), 8,48 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 13,83 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 27,80, 56,85, 66,90, 94,11, 117,31, 122,41, 125,43, 128,64, 129,68, 130,42, 131,11, 131,87, 136,63, 137,49, 142,12, 144,99, 163,21, 181,95 a 188,66.

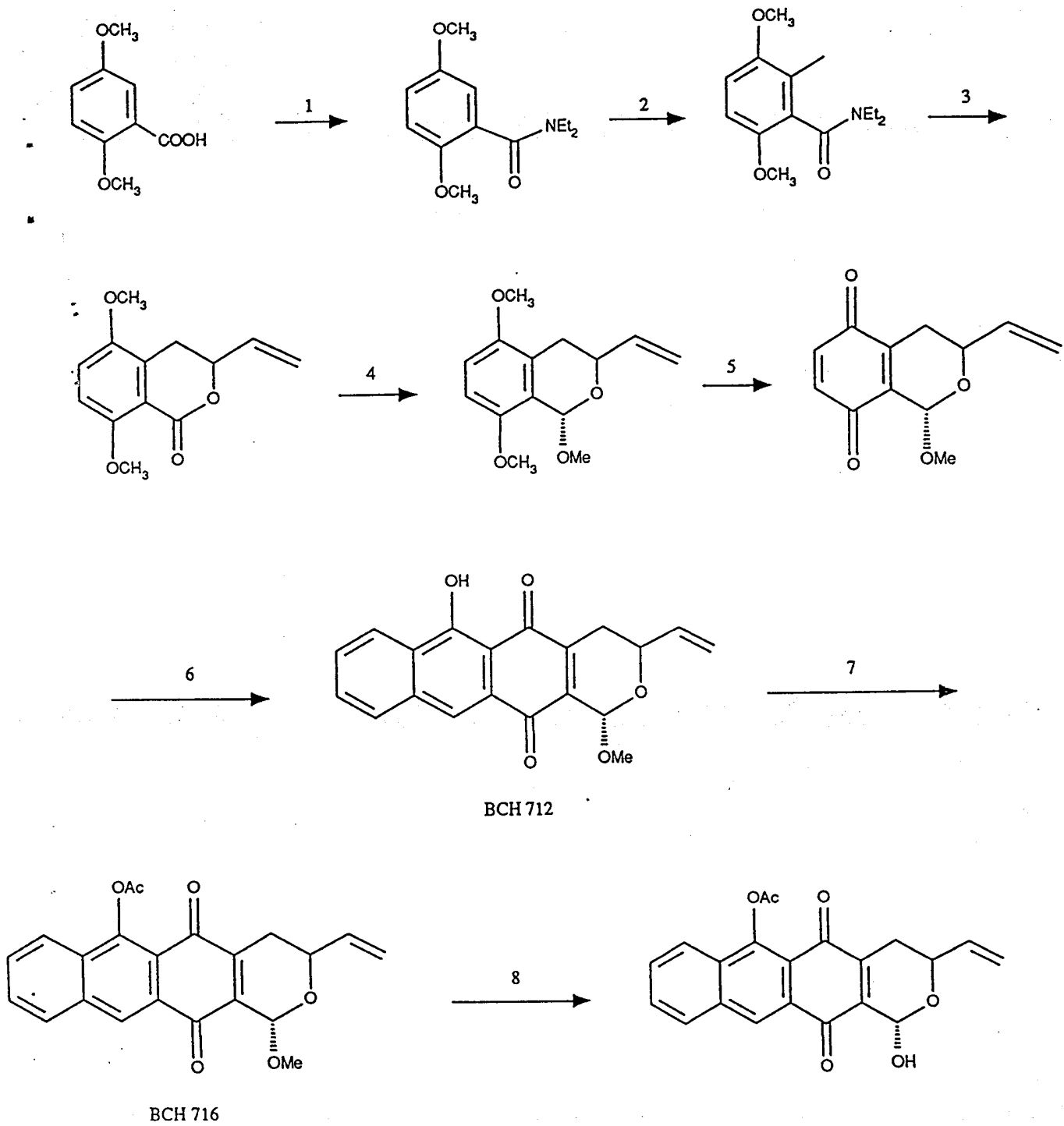
Stupeň 7: 6-Acetoxy-1-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-vinyl-2-oxanaftacen-5,12-dion

K míchanému roztoku tetracyklického chinonu ze shora uvedeného stupně 6 (230 mg, 0,68 mmolu) ve 35 ml dichlormethanu se přidá 7 ml pyridinu, 7 ml anhydridu kyseliny octové a 123 mg DMAP (1,00 mmolu) za teploty místnosti. Reakční směs se míchá dvě hodiny. Potom se tato směs vlije do směsi ledové vody (20 ml) a dichlormethanu (20 ml). Organická vrstva se promyje vodou, 0,1N kyselinou chlorovodíkovou, vysuší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Získá se tak surový odparek, který se vyčistí flash chromatografií. Výtěžek 69 % titulní sloučeniny (178 mg, 0,47 mmolu), teplota tání 228 až 229 °C. IČ spektrum (čistá látka): 1208, 1611, 1643, 1667, 1763, 2912  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,41 (1H, dd,  $J = 19,0$  Hz a 11,0 Hz), 2,61 (s, 3H), 2,82 (1H, dd,  $J = 19,0$  Hz a 3,5 Hz), 3,61 (3H, s), 4,58 (1H, m), 5,29 (1H, dd,  $J = 11,0$  Hz a 1,5 Hz), 5,44 (1H, dd,  $J = 17,0$  Hz a 1,5 Hz), 5,64 (1H, s), 6,01 (1H, m), 7,72 (2H, m), 8,06 (1H, m), 8,14 (1H, m), 8,59 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21,14, 27,78, 56,22, 93,43, 116,62, 123,77, 127,00, 128,61, 130,01, 130,16, 130,24, 130,31, 135,52, 136,93, 139,80, 145,38, 168,90, 181,70 a 182,50.

Stupeň 8: 6-Acetoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-vinyl-2-oxa-naftacen-5,12-dion

K míchanému roztoku tetracyklu ze shora uvedeného stupně

Příklad 10: Příprava tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-ylového derivátu s vinylovým postranním řetězcem



7. (16 mg, 42 mmolů) ve 3 ml dichlormethanu se přidá roztok B-brom-9-BBN v dichlormethanu (1M, 0,105 ml, 105 mmolů) při teplotě 0 °C v atmosféře argonu. Reakční směs se míchá jednu hodinu při teplotě 0 °C. Potom se přidají 3 ml ledové vody. Reakční směs se extrahuje dichlormethanem, promyje se vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Získá se tak surový produkt, který se přečistí flash chromatografií (eluze směsí hexanu s dichlormethanem a ethylacetátem v poměru 2 : 2 : 1). Získá se tak titulní sloučenina ve výtěžku 26 % (4 mg, 11 mmolů). IČ spektrum (čistá látka): 1191, 1610, 1640, 1770, 2919, 3440 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,43 (1H, dd, J = 19,0 Hz a 11,0 Hz), 2,60 (3H, s), 2,86 (1H, dd, J = 19,0 Hz a 3,5 Hz), 4,61 (1H, m), 5,28 (1H, dd, J = 11,0 Hz a 1,5 Hz), 5,42 (1H, dd, J = 17,0 Hz a 1,5 Hz), 5,62 (1H, široký singlet), 5,81 (1H, s), 6,00 (1H, m), 7,73 (2H, m), 8,67 (1H, m), 8,14 (1H, m), 8,63 (1H, s).

#### Příklad 11

Stupeň 1: Methylester 2-methoxyisopropoxyoctové kyseliny

K míchanému roztoku methyl-glykolátu (5 ml, 64,8 mmolů) a 2-methoxypropenu (12,5 ml, 130,5 mmolů) v suchém dichlormethanu (15 ml) se při 0 °C přidá katalytické množství pyridinium-p-toluensulfonátu (100 mg). Tato směs se míchá dvě hodiny při teplotě 0 °C. Přidá se nasycený roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, methylenchloridová vrstva se oddělí, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Produkt se předsetiluje spolu s bezvodým uhlíčitanem draselným za sníženého tlaku (2666 Pa) při teplotě 62 až 64 °C (výtěžek 9,9 g, 94 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, aceton-d<sub>6</sub>): 1,28 (6H, singlet), 3,15 (3H, s), 3,67 (3H, s), 4,01 (2H, s).

Stupeň 2: Methylester 3-(2'-brommethyl-3',6'-dimethoxy)-fenyl-2-methoxyisopropoxy-propionové kyseliny

K roztoku cyklohexylisopropylaminu (1,6 ml, 9,8 mmolů) v suchém tetrahydrofuranu (30 ml) se při teplotě 0 °C přidá

2,5M butyllithium v hexanech (3,95 ml, 9,8 mmolu). Směs se míchá deset minut při teplotě 0 °C, potom se ochladí na teplotu - 78 °C. Přidá se chráněný methylglykolát ze shora uvedeného stupně 1 (1,59 g, 9,7 mmolu) v tetrahydrofuranu (6 ml). Směs se míchá 15 minut při - 78 °C. Potom se přidá 1,2-dibrommethyl-3,6-dimethoxybenzen (1,5 g, 5,1 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu (16 ml) a HMPA (2 ml) během 10 minut. Směs se míchá jednu hodinu při - 78 °C. Teplota se zvýší na -40 °C pomalu postupně během dalších padesáti minut. Přidá se nasycený roztok chloridu amonného (20 ml). Tetrahydrofuran se odstraní při teplotě 25 °C. Odparek se extrahuje etherem. Etherový extrakt se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým, odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu, eluce směsí 5 % triethylaminu ve směsi hexanu s ethylacetátem (4 : 1). Výtěžek: 1,37 g (66 %) titulní sloučeniny. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, aceton-d<sub>6</sub>) (δ): 1,05 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,15 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,78 (3H, s, OMe), 3,01 (1H, dublet dubletu, J = 8,9 Hz a 13,5 Hz, H-3), 3,66 (3H, s, COOMe), 3,83 (6H, s, ArOCH<sub>3</sub>), 4,43 (1H, dd, J = 5,0 Hz a 8,8 Hz, H-2), 4,81 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>Br), 3,21 (1H, dublet dubletu, J = 5,1 Hz a 13,5 Hz, H-3), 6,88 a 6,95 (1H, d, každý J = 9 Hz, ArH).

Stupeň 3: Methylester 3-(2'-brommethyl-3',6'-dimethoxy)fenyl-2-hydroxy-propionové kyseliny

K roztoku methylesteru 3-(2'-brommethyl-3',6'-dimethoxy)fenyl-2-methoxyisopropoxypropionové kyseliny (29 g, 71 mmolů) v diethyletheru (40 ml) se přidá 1N kyselina chlorovodíková (20 ml). Směs se míchá za teploty místnosti tři hodiny. Etherová vrstva se oddělí, postupně se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší nad síranem hořečnatým a odpaří. Získá se tak titulní produkt jako olej v kvantitativním výtěžku. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,10 (1H, dd, J = 8,7 Hz a 13,9 Hz, H-3), 3,29 (1H, dd, J = 13,8 Hz a 4,3 Hz, H-3), 3,77 (3H, s, COOMe), 3,79 (3H, s, ArOMe), 3,83 (3H, s, ArOMe), 4,47 (1H, dd, J = 8,7 Hz a 4,5 Hz, H-2), 4,72 (2H, s, ArCH<sub>2</sub>), 6,74 (1H, J = 9,0 Hz, ArH), 6,80 (1H, d, J = 9,0 Hz, ArH).

Stupeň 4: 5,8-Dimethoxy-isochroman-3-yl-mravenčí kyselina

K roztoku methylesteru 3-(2'-brommethyl-3',6'-dimethoxy)-fenyl-2-hydroxy-propionové kyseliny (30 mg, 0,09 mmolu) v suchém tetrahydrofuranu (3 ml) se přidá hydrid sodný (60% disperse v oleji, 25 mg, 0,6 mmolu). Tato směs se míchá 2,5 hodiny při teplotě 50 °C. Pečlivě se přidá malé množství ledu a směs se extrahuje dichlormethanem. Vodný podíl se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se ethylacetátem, promyje solným roztokem, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Výtěžek asi 85 %. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,74 (1H, dublet dubletu, J = 11,2 Hz a 17,1 Hz, H-2 a H-4), 3,19 (1H, dublet dubletu dubletu (ddd), J = 1,3 Hz, 3,8 Hz a 17,1 Hz, H-4), 3,74 a 3,77 (3H, s, každý z těchto pásů, OMe), 4,26 (1H, dd, J = 3,9 Hz a 11,2 Hz, H-3), 4,7 (1H, d, J = 15,9 Hz, H-1), 5,06 (1H, dublet, J = 15,9 Hz, H-1), 6,63 (1H, dublet, J = 12,2 Hz) a 6,67 (1H, dublet, J = 12,2 Hz) (oba signály jsou signály aromatických protonů).

Stupeň 5: Methylester 3-(2'-formyl-3',6'-dimethoxy)fenyl-2-methoxyisopropyloxypropionové kyseliny

Methylester 3-(2'-brommethyl-3',6'-dimethoxy)fenyl-2-methoxyisopropyloxy-propionové kyseliny (1,2 g, 2,9 mmolu) se opět rozpustí v suchém dimethylsulfoxidu (25 ml). K roztoku se přidá hydrogenuhličitan sodný (622 mg, 7,4 mmolu). Tato směs se míchá při teplotě 95 °C 45 minut. Potom se ochladí, reakce se zastaví přidáním vody (125 ml) a směs se extrahuje etherem (3 x 200 ml). Extrakty se pak promyjí solným roztokem (25 ml) a vysuší nad síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří. Výtěžek 9 g titulní sloučeniny (90% výtěžek). <sup>1</sup>H NMR data (300 MHz, aceton-d<sub>6</sub>, δ): 1,16 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 1,18 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,99 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3,53 (3H, s, COOMe), 3,82 (3H, s, ArOH), 3,88 (3H, s, ArOMe), 7,04 (1H, d, J = 10,0 Hz, ArH), 7,21 (1H, d, J = 10,0 Hz, ArH), 10,50 (1H, s, CHO).

Stupeň 6: Methylester 5,8-dimethoxy-1-hydroxyisochroman-3-yl-mravenčí kyseliny

K roztoku methylesteru 3-(2'-formyl-3',6'-dimethoxy)-fenyl-2-methoxyisopropoxy-propionové kyseliny (4,2 g, 12,4 mmolu) v tetrahydrofuranu (75 ml) obsahujícím vodu (4 ml) se přidá pyridinium-p-toluensulfonát (230 mg). Směs se míchá 1,75 hodiny za teploty místnosti. Přidá se triethylamin (3 ml) a nasycený roztok chloridu amonného (60 ml). Při 25 °C se odstraní tetrahydrofuran. Směs se extrahuje etherem (3 x 150 ml). Etherický extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Získá se tak 3,9 g 1-hydroxyisochromanu (95% výtěžek) (podle <sup>1</sup>H NMR spektra jde o naprosto čistou sloučeninu). Teplota tání 127 až 129 °C. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,69 (1H, dd, J = 12,3 Hz a 17,6 Hz, H-4), 3,07 (1H, široký signál hydroxylového protonu), 3,13 (1H, dublet dubletu, J = 17,5 Hz a 3,8 Hz, H-4), 3,78 (3H, s, COOMe), 3,82 (3H, s, ArOMe), 3,83 (3H, s, ArOMe), 4,91 (1H, dd, J = 12,3 Hz a 3,8 Hz, H-3), 6,24 (1H, široký singlet, H-1), 6,71 (1H, d, J = 8,9 Hz, ArH), 6,77 (1H, dublet, J = 8,9 Hz, ArH).

Stupeň 7: 1-Hydroxy-3-karbmetoxy-5,8-dioxoisochroman

K míchanému roztoku isochromanu ze shora uvedeného stupně 6 (232 mg, 0,865 mmolu) v 10 ml acetonitrilu se přidá roztok dusičnanu diamoceričitého (1,422 g, 2,59 mmolu) v 7 ml vody při teplotě 0 °C. reakční směs se pomalu nechá ohřát na teplotu místnosti, míchá se pět minut, potom se reakce zastaví přidáním vody (20 ml) a směs se extrahuje dichlormethanem (dvakrát 50 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí, vysuší se nad síranem hořečnatým, zahustí a bez dalšího čištění se použijí pro další reakci (201 mg, 0,844 mmolu, 98 %). <sup>1</sup>H NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,55 (1H, m), 2,95 (1H, dd, J = 19,5 Hz a 4,0 Hz), 3,15 (1H, široký singlet), 3,84 (3H, s), 4,86 (1H, m), 6,04 (1H, s), 6,79 (2H, m).

Stupeň 8: 3-Karbmetoxy-1,1-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxa-naftacen-5,12-dion a 3-karbmetoxy-1,6-dihydroxy-

1,2,3,4-tetrahydro-2-oxanfatacen-5,12-dion

K čerstvě připravenému roztoku LDA (1,7 mmolu) v 5 ml tetrahydrofuranu se při  $-78^{\circ}\text{C}$  přikape během 15 minut roztok anhydridu kyseliny homoftalové (189,7 g, 1,17 mmolu) ve 4 ml tetrahydrofuranu v atmosféře argonu. Po pětiminutovém míchání při  $-78^{\circ}\text{C}$  se injekční jehlou přidá roztok chinonu (1,15 mmolu) ve 4 ml tetrahydrofuranu. V míchání se pokračuje jednu hodinu při  $-78^{\circ}\text{C}$  a potom dvě hodiny za teploty místnosti. Směs se nechá stát přes noc v ledničce, potom se vlije do 25 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se extrahuje dichlormethanem (třikrát 20 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují s zahustí odpařením ve vakuu. Surový odparek se vyčistí flash chromatografií. Získá se tak směs titulních sloučenin (v poměru 1 : 1, 130,0 mg, 32 %). Následující spektrální data byla získána pro tuto směs. IČ spektrum (čistá látka): 146, 1501, 1612, 1658, 1742, 2952, 3428  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,71 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,92 (2H, m), 6,23 (1H, s), 6,27 (1H, s), 7,71 (4H, m), 7,95 (2H, d,  $J = 7,7$  Hz), 8,10 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,46 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 13,75 (1H, s), 13,77 (1H, s).

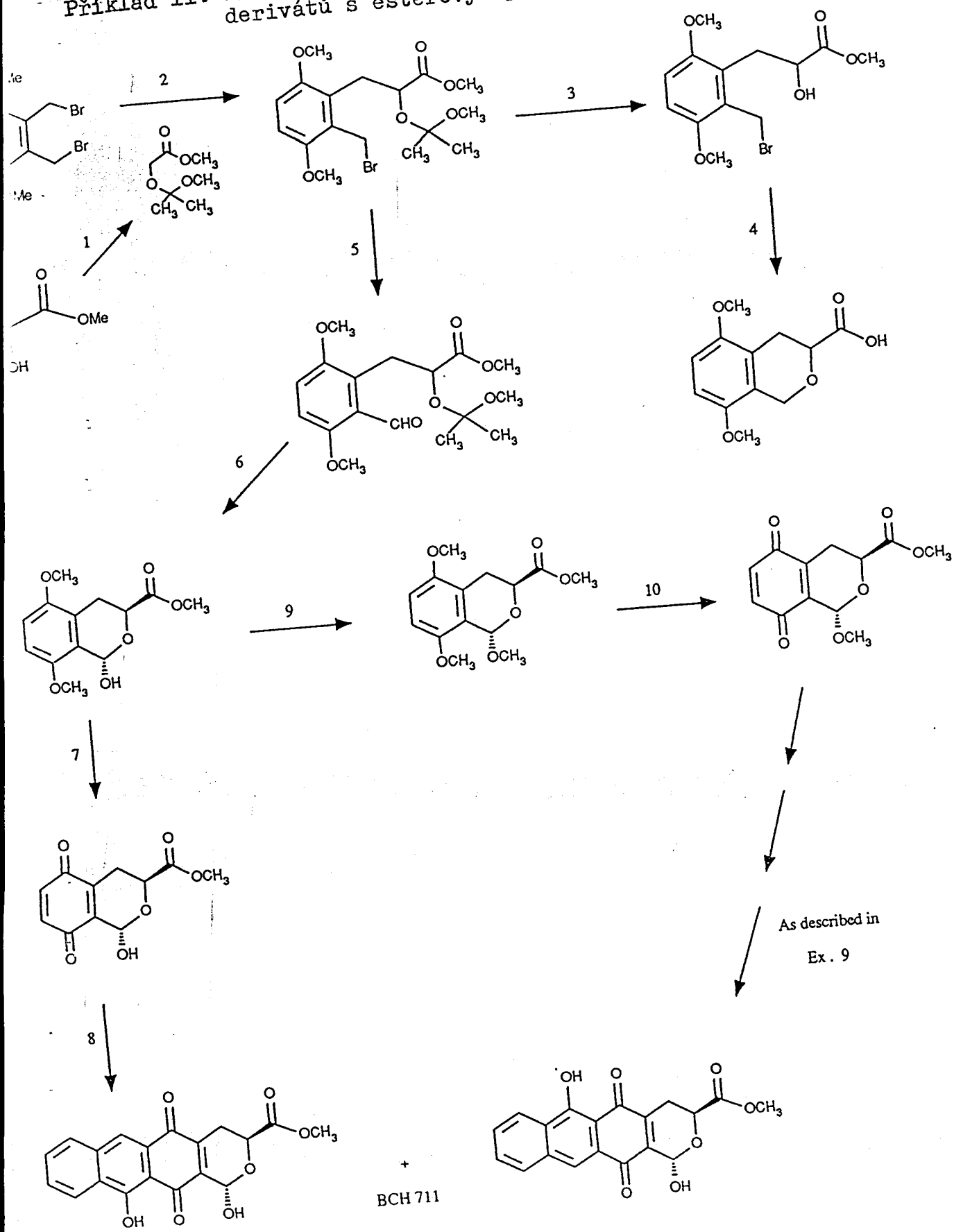
Stupeň 9: Methylester (1,5,8-trimethoxyisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny

Sloučenina ze shora uvedeného stupně 6 se nechá reagovat za teploty místnosti s nadbytkem trimethylesteru kyseliny orthomravenčí v methanolu po dobu 12 hodin. Získá se kvantitativní výtěžek titulní sloučeniny.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,71 (dd, 1H,  $J = 12,4$  Hz a 17,3 Hz,  $\text{HCH}_a$ ), 3,10 (dd, 1H,  $J = 4,0$  Hz a 17,3 Hz,  $\text{HCH}_e$ ), 3,59 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,80 (dublet dubletu, 1H,  $J = 4,0$  Hz a 12,4 Hz, O-CH), 5,71 (s, 1H, O-CH-O), 6,74 (dva dublety, 2H, HC=H).

Stupeň 10: Methylester (1-methoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny

Tato sloučenina byla získána v 90% výtěžku postupem podle stupně 7 v příkladu 9.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ):

Příklad 11: Krátká syntéza antraceno[2,3-c]pyran-3-yl-derivátů s esterovým postranním řetězcem



2,54 (dublet dubletu dubletu, 1H,  $J = 1,2$  Hz, 11,7 Hz a 19,5 Hz, HCH<sub>a</sub>), 2,88 (dd, 1H,  $J = 4,1$  Hz a 19,5 Hz, HCH<sub>e</sub>), 3,53 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,10 (dd, 1H,  $J = 4,1$  Hz a 11,7 Hz, OCHO), 5,49 (s, 1H, O-CH-O), 6,75 (dva dublety, 2H, HC=CH).

#### Příklad 12

##### Stupeň 1: Trimethylenacetál 2,5-dimethoxy-6-hydroxymethylbenzaldehydu

K roztoku trimethylenacetálu 2,5-dimethoxybenzaldehydu (10,5 g, 46,9 mmolu) v suchém etheru (200 ml) při  $-10$  °C se přidá 2,5M butyllithium (30 ml, 75 mmolů). Tato směs se míchá při teplotě  $-7$  °C 5,5 hodiny. Rychle se přidá suchý paraformaldehyd (2,6 g) a směs se míchá další dvě hodiny při teplotě 0 °C. Potom se míchá přes noc za teploty místnosti, vlije se do nasyceného roztoku chloridu amonného a zředí se etherem. Etherová vrstva se oddělí, promyje se roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje. Surový produkt se chromatografuje na silikagelelu, eluce směsí dichlormethanu s ethylacetátem v poměru 7 : 1. Získá se čistý produkt (5,5 g, výtěžek 46 %) jako olej. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,30 (2H, m, CH<sub>2</sub> acetálu), 3,23 (1H, triplet,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3,78 (3H, s, -OMe), 3,80 (3H, s, -OMe), 3,98 (2H, m, CH<sub>2</sub> acetálu), 4,26 (2H, dd,  $J = 4,6$  a 11,3 Hz, CH<sub>2</sub> acetálu), 5,03 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz, CH<sub>2</sub>OH), 6,21 (1H, s, H-1), 6,77 (1H, d,  $J = 10$  Hz, ArH), 6,86 (1H, d,  $J = 10$  Hz, ArH).

##### Stupeň 2: Trimethylenacetál 2,5-dimethoxy-6-mesyloxymethylbenzaldehydu

K roztoku trimethylenacetálu 2,5-dimethoxy-6-hydroxymethylbenzaldehydu (19,8 g, 78 mmolu) v suchém dichlormethanu (225 ml) při 0 °C se přidá triethylamin (22 ml, 156 mmolů) a methansulfonylchlorid (9 ml). Směs se míchá dvě hodiny při teplotě 0 °C. Pomalu se přidá nasycený roztok chloridu amonného (50 ml). Dichlormethanová vrstva se oddělí, promyje vodou

(25 ml) a solným roztokem (25 ml) a vysuší nad síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se získá 25 g produktu (96 %). Teplota tání 87 až 90 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,22 (3H, s,  $-\text{OSO}_2\text{Me}$ ), 3,77 (3H, s, OMe), 3,80 (3H, s, OMe), 3,95 (2H, m,  $\text{CH}_2$  acetálu), 4,24 (2H, dd,  $J = 4,6$  Hz a 11,3 Hz,  $\text{CH}_2$  acetálu), 5,77 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-OMS}$ ), 6,18 (1H, s, methinový proton H-1), 6,88 (2H, aromatické protony), 2,35 (2H, multiplet,  $\text{CH}_2$  acetálu).

Stupeň 3: Methylester 2-(2'-formyl-3',6'-dimethoxybenzyl-oxy)octové kyseliny

Směs methylesteru kyseliny glykolové (3,2 ml, 41 mmolů) a methoxidu sodného v methanolu (4,37M roztok, 7,3 ml, 32 mmolů) se zahřívá 4,5 hodiny na 50 °C v atmosféře dusíku. Methanol se odstraní a přidá se suchý dimethylsulfoxid (5 ml). Směs se ochladí na 10 °C. Pomalu se přidá mesylát ze shora uvedeného stupně 2 (4,9 g, 14,9 mmolů) v dimethylsulfoxidu (50 ml). Směs se míchá přes noc za teploty místnosti. Přidá se led (asi 50 g) a směs se extrahuje etherem (třikrát 200 ml), promyje vodou (30 ml), vysuší a odpaří. Odparek se rozpustí v etheru (100 ml) a přidá se 50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové. Směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Etherová vrstva se oddělí, promyje se roztokem chloridu sodného (20 ml), vysuší a odpaří. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu (směs hexanů s ethylacetátem v poměru 2 : 1 jako eluční činidlo). Výtěžek 1,89 g čistého produktu (45 %), t.t. 177 až 179 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,73, 3,81 a 3,84 (3H, s, 3 x OMe), 4,16 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{-COOCH}_3$ ), 4,97 (2H, s, benzylová  $\text{CH}_2$  skupina), 6,94 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz, aromatický proton), 7,08 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz, aromatický proton), 10,58 (1H, s,  $-\text{CHO}$ ).

Stupeň 4: 3,4-dihydro-5,8-dimethoxy-isochroman-3-yl-mravenčí kyselina

Směs sodíku (280 mg, 12,2 mmolů) a suchého toluenu (15 ml) se zahřívá k teplotě varu pod zpětným chladičem. Přikape se methylester 2-(2'-formyl-3',6'-dimethoxy-benzyl-

oxy)-octové kyseliny (1,26 g, 4,7 mmolu) v toluenu (15 ml). Tato směs se vaří pod zpětným chladičem pět hodin, ochladí se a pomalu se přenesse do methanolu (10 ml). Methanol se oddestiluje. Přidá se tetrahydrofuran (25 ml) a 2N hydroxid sodný (25 ml). Směs se míchá 1,5 hodiny za teploty místnosti. Tetrahydrofuran se odstraní, extrahuje se dichlormethanem (50 ml), vodná vrstva se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se ethylacetátem (dvakrát 150 ml), promyje se roztokem chloridu sodného (25 ml), vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Surový produkt se rozpustí v dichlormethanu a tento roztok se nechá reagovat přes noc při 5 °C s p-toluen-sulfonylchloridem (500 mg) v pyridinu (1 ml). Produkt, který se získá po obvyklém zpracování, se zahřeje s pyridinem na teplotu 120 °C a udržuje se na této teplotě tři hodiny. Směs se pak ochladí zředěním vodou, zneutralizuje se 3N kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se ethylacetátem (třikrát 50 ml), rozpouštědlo se odstraní a produkt se rozpustí v dichlormethanu (50 ml). Extrahuje se 10% hydrogenuhlíčanem sodným (dvakrát 25 ml). Vodný extrakt se okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje ethylacetátem (2 x 75 ml), promyje se roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Získá se tak dobře čistý pevný produkt (300 mg, 27 %).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,77 (3H, s, OMe), 3,79 (3H, s, OMe), 5,26 (2H, s, benzylové  $\text{CH}_2$ ) 6,71 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz, aromatický proton), 6,77 (1H, d,  $J = 9,1$  Hz, aromatický proton), 7,32 (1H, s, olefinický proton).

Stupeň 5: (5,8-Dimethoxy-isochroman-3-yl)mravenčí kyselina

K roztoku isochromanu (5 mg, 0,02 mmolu) v suchém methanolu (5 ml) se během 4 hodin postupně přidávají hobliny hořčíku (10 malých kousků) (po jednom kousku). Směs se míchá přes noc. Potom se reakční směs okyselí zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Methanol se odstraní a extrahuje se etherem. Etherový extrakt se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší a odpaří. Odparek (1 mg) vykazoval spektrum identické s  $^1\text{H}$  NMR spektrem 5,8-dimethoxy-isochroman-3-yl-mravenčí kyseliny, t.t. 164 až 166 °C.

Stupeň 6: Ethylester (1-formyl-trimethylenacetál-3,6-dimethoxy)-benzylthio-octové kyseliny

K míchanému roztoku trimethylenacetálu 2-brommethyl-3,6-dimethoxybenzaldehydu (650 mg, 2,05 mmolů) se přidá roztok 2-merkaptooctové kyseliny (0,25 ml, 2,28 mmolů) ve dvou ml methanolu a roztoku methoxidu sodného (4,37M v methanolu, 0,47 ml, 2,05 mmolů) při teplotě 0 °C v atmosféře argonu. Výsledná směs se pomalu zahřívá na teplotu místnosti. Při této teplotě se míchá šest hodin. Přidá se 20 ml vody a 100 ml diethyletheru. Vodná vrstva se extrahuje etherem (třikrát 20 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí na odparek, o kterém bylo zjištěno, že jde o téměř čistý titulní produkt, který se použije bez dalšího čištění pro další reakci.

Stupeň 7: Methylester (1-formyl-3,6-dimethoxy)-benzylthio-octové kyseliny

Reakční odparek ze shora uvedeného stupně 6 se rozpustí ve 20 ml etheru a 15 ml 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Po dvouhodinovém míchání za teploty místnosti se organická vrstva oddělí, promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší, zfiltruje a zahustí. Flash chromatografie odparku směsí hexanu s ethylacetátem (v poměru 7 : 3) poskytla titulní produkt (474 mg, 1,67 mmolů) v celkovém výtěžku 81 % (pro dva stupně). <sup>1</sup>H NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,32 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,60 (1H, s). <sup>13</sup>C NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 26,45, 34,47, 52,57, 56,54, 56,70, 111,46, 117,70, 123,71, 130,34, 152,11, 157,96, 171,74 a 193,12.

Stupeň 8: 3,4-Dihydro-3-karbomethoxy-5,8-dimethoxyisothiochroman

K míchanému roztoku aldehydu ze shora uvedeného stupně 7 (400 mg, 1,4 mmolů) ve 30 ml benzenu se přidá prášek methoxidu sodného (152 mg, 2,8 mmolů). Výsledná směs se zahřívá tři hodiny pod zpětným chladičem. Pevná látka se odstraní

odfiltrováním a promyje se benzenem. Filtrát se odpaří. Odpařek se vyčistí chromatograficky flash chromatografií. Získá se tak titulní sloučenina (166,1 g, 0,63 mmolu) ve 45% výtěžku spolu s regenerovaným výchozím materiálem (83 mg, výtěžek 20 %).  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 3,82 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 6,73 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 8,14 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 23,81, 52,74, 56,30, 56,47, 109,96, 114,13, 119,38, 123,36, 128,30, 128,97, 149,68, 151,45 a 166,17.

#### Stupeň 9: 3-Karmethoxy-5,8-dimethoxyisothiochroman

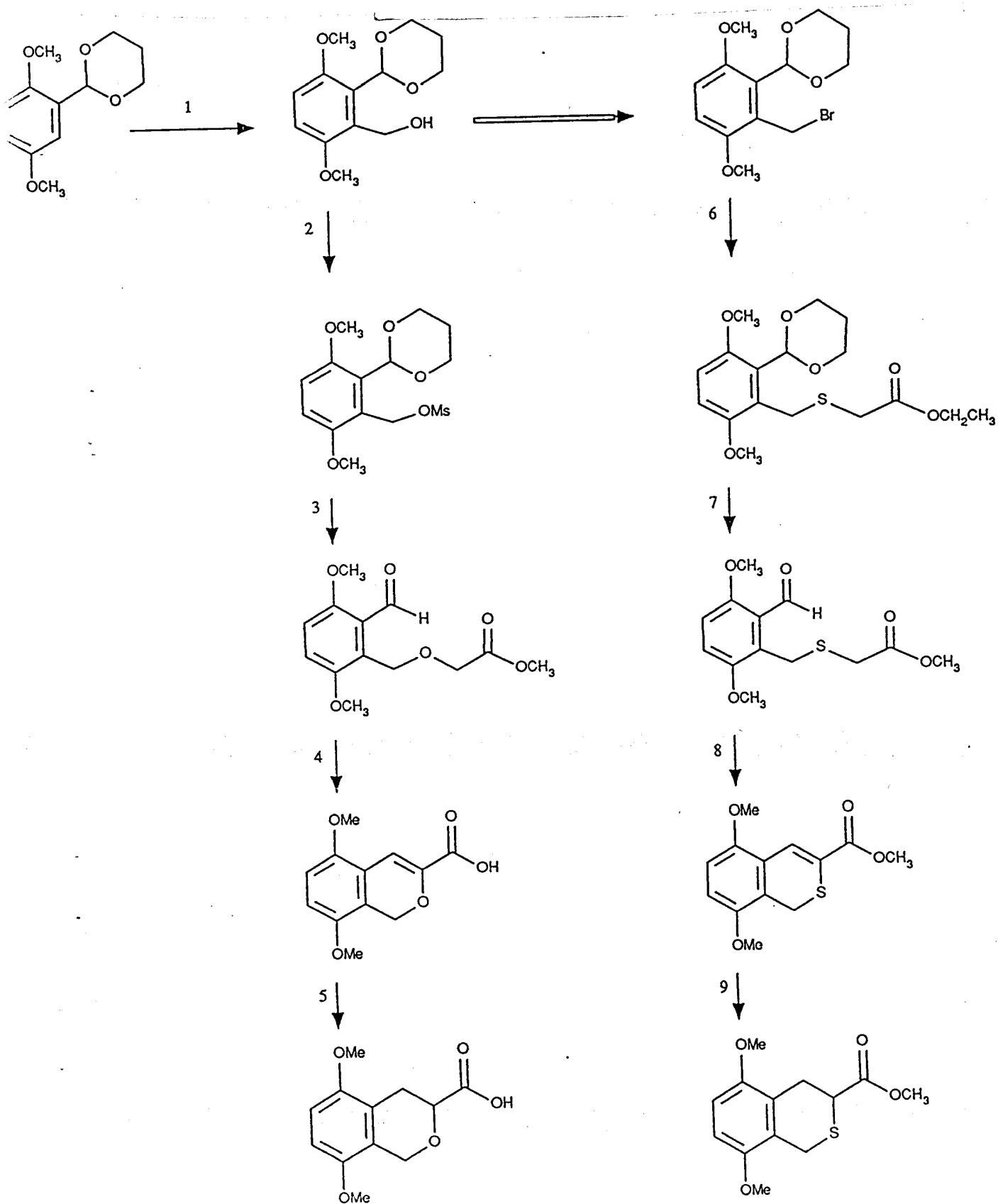
K míchanému roztoku isothiochromanu ze shora uvedeného stupně 8 (129 mg, 0,48 mmolu) ve 20 ml methanolu se přidá asi 50 mg kousků hořčíku. Reakční směs začne bublat po asi dvacetiminutové indukční periodě za teploty místnosti ve vodní lázni. Malé kousky hořčíku se přidávají dokud se nespoteřebuje veškerá výchozí látka. Potom se přidá 10 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, 10 ml vody a 50 ml diethyletheru. Organická vrstva se oddělí, promyje se vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí odpařením. Získá se tak surový produkt, který se přečistí chromatograficky flash chromatografií. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 82 % (105 mg, 0,39 mmolu). Bylo zjištěno, že spektrální data titulní sloučeniny jsou identická se spektrálními daty sloučeniny, která byla získána shora ve stupni 1 v příkladu 8.

#### Příklad 13

#### Stupeň 1: Trimethylenacetál 2,5-dimethoxy-6-hydroxyethylbenzaldehydu

K ochlazenému (na  $-40$  °C) roztoku, který obsahuje 1,68 g (7,4 mmolu) trimethylenacetálu 2,5-dimethoxybenzaldehydu v 50 ml bezvodého diethyletheru se přidá za míchání a v atmosféře argonu 4,8 ml 2,5M butyllithia v hexanech. Tato směs se míchá pět hodin při teplotě  $-5$  °C. Potom se přidá 537 mg (6,0 mmolu) kyanidu měďného ( $\text{CuCN}$ ) a v míchání se pokračuje další jednu hodinu. Ke směsi se přidá 1,0 g ethylenoxidu.

Příklad 12: Alternativní postup přípravy isochromanových a isothiochromanových derivátů



Směs se míchá přes noc za teploty 4 °C, potom se promyje 20 ml vody, 20 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Oddestilováním rozpouštědla se získá odparek, který flash chromatografií poskytne 547 mg (27% výtěžek) trimethylenacetátu 2,5-dimethoxy-6-hydroxyethylbenzaldehydu jako bílou pevnou látku. Teplota tání 135 až 136 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,48 (široký dublet, 1H,  $J = 13,6$  Hz,  $\text{HCHe}$ ), 2,32 (m, 1H,  $\text{HCHa}$ ), 3,48 (dublet tripletu, 2H,  $J = 4,76$  Hz a 12,0 Hz,  $\text{ArCH}_2$ ), 3,79 (s, 6H, dvakrát  $\text{OCH}_3$ ), 3,86 až 4,08 (překrytý multiplet, 4H, dvakrát  $\text{OCHHe}$  a  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,29 (m, 2H, dvakrát  $\text{OHCHa}$ ), 6,28 (s, 1H,  $\text{O-CH-O}$ ), 6,79 (dublet dubletu, 2H,  $J = 9,0$  Hz,  $\text{ArH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25,9 a 29,5 ( $\text{CH}_2$ ), 55,7 a 56,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 62,3 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 67,9 (dvakrát  $\text{OCH}_2$ ), 97,6 ( $\text{O-CH-O}$ ), 109,5 a 111,8 (arylové CH), 126,3, 129,2, 150,8 a 152,8 (arylové C). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3350, 3550 (široký signál, OH), 1257 a 1089 (C-O). Hmotové spektrum (HR): pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$  [ $\text{M}^+$ ] vypočteno: 268,1311, nalezeno: 268, 1316.

Stupeň 2: 5,8-Dimethoxy-1-hydroxyisochroman

Roztok, který obsahuje 150 mg (0,56 mmolu) trimethylenacetátu 2,5-dimethoxy-6-hydroxyethylbenzaldehydu v 5 ml tetrahydrofuranu, se míchá jednu hodinu za teploty místnosti s 5 ml 0,2M vodné kyseliny chlorovodíkové. Směs se pak zředí 25 ml dichlormethanu, promyje se postupně 25ml podíly vodného hydrogenuhličitanu sodného, vody, solného roztoku a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se získá odparek, který flash chromatografií poskytl 97 mg (výtěžek 82 %) titulního 1-hydroxyisochromanu. Teplota tání: 217 až 219 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,09 (široký singlet, 1H, vyměnitelný proton hydroxylové skupiny), 3,84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,03 (m, 1H,  $\text{OHCH}$ ), 4,27 (m, 1H,  $\text{OHCH}$ ), 6,12 (široký singlet, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6,77 (dublet dubletu, 2H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{ArH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 22,2 ( $\text{CH}_3$ ), 55,5 a 55,7 ( $\text{OCH}_3$ ), 56,8 ( $\text{OCH}_2$ ), 87,4 ( $\text{OCH}$ ), 107,9 a 109,4 (arylové CH), 124,2, 124,8, 150,4 a 150,6 (arylové C). IČ

spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3650 (široký signál, OH), 1260 (C-O). Hmotové spektrum (HR) pro  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$  vypočteno: 210,0892 [ $\text{M}^+$ ], nalezeno: 210,0871.

Stupeň 3: 1-Hydroxy-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman

K míchanému roztoku, který obsahuje 75 mg (0,36 mmolu) 5,8-dimethoxy-1-hydroxyisochromanu ze shora uvedeného stupně 2 ve 2 ml tetrahydrofuranu, se přikape během čtyř minut roztok obsahující 546 mg (1,0 mmolu) dusičnanu diamoceričitého ve dvou mililitrech vody. Směs se pak míchá pět minut, zředí se 10 ml dichlormethanu, organická fáze se oddělí, promyje 5 ml vody, 5 ml roztoku chloridu sodného a vysuší nad síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se získá žlutý olej, o kterém bylo zjištěno, že obsahuje čistý isochromandion (62 mg, výtěžek 96 %).  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,54 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,51 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz, vyměnitelný hydroxylový proton), 4,09 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,88 (d, 1H,  $J = 4,4$  Hz, O-CH-O), 6,79 (dublet dubletu, 2H,  $J = 10,1$  Hz, H-C=C-H).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21,5 ( $\text{CH}_2$ ), 56,4 ( $\text{OCH}_2$ ), 85,3 ( $\text{OCH}$ ), 136,3 a 136,4 (arylové CH), 138,4 a 141,3 (CH), 185,3 a 186,4 (C=O chinonu).

Stupeň 4: Trimethylenacetál 2,5-dimethoxy-6-(2-hydroxypropyl)-benzaldehydu

Použitím postupu, který je popsán ve stupni 1 tohoto příkladu, se získá 238 mg (výtěžek 32 %) žádaného trimethylenacetálu benzaldehydu reakcí 739 mg (3,3 mmolu) trimethylenacetálu 2,5-dimethoxybenzaldehydu s nadbytkem propylenoxidu a následujícím vyčištěním flash chromatografií, eluce směsí ethylacetátu s toluenem (5 : 95). Teplota tání: 160 až 161 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,33 (d, 3H,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1,49 (široký dublet, 1H,  $J = 13,7$  Hz,  $\text{HCHe}$ ), 2,30 (m, 1H,  $\text{HCHa}$ ), 3,10 (dublet dubletu, 1H,  $J = 2,4$  Hz a 14,1 Hz,  $\text{HCH}$ ), 3,47 (dublet dubletu, 1H,  $J = 9,5$  Hz a 13,9 Hz,  $\text{HCH}$ ), 3,78 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,02 (překrytý multiplet, 3H, HO- $\text{CH}$  a dvakrát  $\text{HCHe-O}$ ), 4,30 (m, 2H, dvakrát  $\text{CH}_2\text{-O}$ ), 6,27 (s, 1H, O-CH-O), 6,78 (dd, 2H,  $J = 9,0$  Hz, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 25,1 ( $\text{CH}_3$ ), 25,8 a 35,7 ( $\text{CH}_2$ ), 55,6 a 56,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 67,5 ( $\text{CHOH}$ ), 67,6 a 67,7 ( $\text{OCH}_2$ ), 97,4 ( $\text{O-CH-O}$ ), 109,4, 111,7 (arylové  $\text{CH}$ ), 125,9, 129,3, 150,7 a 152,7 (arylové  $\text{C}$ ). Hmotové spektrum: pro  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$  vypočteno: 282,1467 ( $\text{M}^+$ ), nalezeno: 282,1449. IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3300 až 3550 (široký signál,  $\text{OH}$ ), 1257 a 1094 ( $\text{C-O}$ ).

Stupeň 5: 5,8-Dimethoxy-1-hydroxy-3-methylisochroman

Aplikací postupu, který je popsán ve stupni 2 tohoto příkladu, se získá 215 mg (výtěžek 86 %) isochromanu substituovaného v poloze 3 reakcí 250 mg trimethylenacetátu 2,5-dimethoxy-6-(2-hydroxypropyl)-benzaldehydu po flash chromatografii (eluce 20 % ethylacetátu v hexanech). Teplota tání: 240 až 241 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,41 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,34 (dublet dubletu, 1H,  $J = 11,4$  Hz a 17,4 Hz,  $\text{HCHa}$ ), 2,81 (dd, 1H,  $J = 3,25$  Hz a 17,3 Hz,  $\text{HCHe}$ ), 3,02 (d, 1H, vyměnitelný hydroxylový proton,  $J = 3,4$  Hz), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,37 (m, 1H,  $\text{OCH}$ ), 6,12 (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz,  $\text{O-CH-O}$ ), 6,74 (dd, 2H,  $J = 8,9$  Hz,  $\text{ArH}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 21,3 ( $\text{CH}_3$ ), 29,8 ( $\text{CH}_2$ ), 55,7 a 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 62,6 ( $\text{O-CH}$ ), 88,6 ( $\text{O-CH-O}$ ), 107,9 a 109,5 (arylové  $\text{CH}$ ), 124,6, 150,47, 150,53 (arylové  $\text{C}$ ). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\nu_{\text{max}}$ ): 3630 (široký signál,  $\text{OH}$ ), 1260 ( $\text{C-O}$ ). Hmotové spektrum (HR) vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$  [ $\text{M}^+$ ] 224,1049, nalezeno: 224,1036.

Stupeň 6: 1-Hydroxy-5,8-dioxo-3-methyl-5,8-dihydroisochroman

Oxidativní demethylace 336 mg (1,5 mmolu) 5,8-dimethoxy-1-hydroxy-3-methylisochromanu s 2,94 g (5 mmoly) dusičanu diamoceričitého postupem popsáným ve stupni 3 tohoto příkladu poskytla 262 mg (výtěžek 90 %) isochromandionu jako žlutý olej.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,38 (d, 3H,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2,15 (dublet dubletu dubletu, 1H,  $J = 1,2$  Hz, 11,0 Hz a 19,5 Hz,  $\text{HCHa}$ ), 2,62 (dd, 1H,  $J = 3,3$  Hz a 19,5 Hz,  $\text{HCHe}$ ), 3,16 (d, 1H,  $J = 4,3$  Hz, vyměnitelný proton hydroxylové skupiny), 4,31 (m, 1H,  $\text{O-CHCH}_3$ ), 5,91 (d, 1H,  $J = 4,3$  Hz,  $\text{O-CH-O}$ ), 6,78 (dublet dubletu, 2H,  $J = 10,2$  Hz,  $\text{ArH}$ ).

Stupeň 7: Trimethylenketál 1,2-oxidobutan-3-onu

V trojhrdlé baňce s kulatým dnem se 1,2-oxidobutan-3-on (29,776 g, 0,35 mmolu), který se připraví postupem podle House (Organic Synthesis, III, strana 552.), smíchá s 1,3-propandiolem (118 ml, 1,59 mmolu) a benzenem (350 ml). K této směsi se přidá pyridiniumtosylát (8,49 g, 0,033 mmolu). Směs se vaří pod zpětným chladičem, při čemž se voda odděluje na Dean-Starkově nástavci, dokud se nespotřebuje veškerý výchozí keton. Roztok se pak promyje dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, organická fáze se vysuší nad síranem sodným a většina rozpouštědla se oddestiluje. Zbývající směs se předestiluje za sníženého tlaku. Získá se tak chráněný epoxyketon ve výtěžku 22 %, teplota varu: 75 °C při 2667 Pa. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,60 (m, 2H, epoxidový kruh), 2,61 (dd, 1H, HCH-O-CH), 2,66 (dd, 1H, HCH-O-CH), 3,00 (t, 1H, HCH-O-CH), 3,91 (multiplet, 4H, trimethylenacetál). <sup>13</sup>C NMR spektrum (75,44 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 19,80 (CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub>C-CH<sub>3</sub>), 25,42 (CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 43,27 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>-O-CH-), 56,46 (CH<sub>2</sub>-O-CH), 60,84 (CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 61,15 (CH<sub>2</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 96,65 (kvarterní C, CH<sub>3</sub>C(O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O). IČ spektrum (FT, CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 1494 (násobné pásy, CH<sub>2</sub>-O, epoxidový kruh). Hmotové spektrum (HR): pro C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub> vypočteno: 144,0786 [M<sup>+</sup>], nalezeno: 144,0746.

Stupeň 8: Trimethylenketál 2,5-dimethoxy-6-(2-hydroxy-3-butanon-trimethylenketál)-benzaldehydu

Roztok 2,5M butyllithia (4,01 mmolu) se přidá v atmosféře argonu při teplotě - 15 °C k míchanému roztoku 0,5 g trimethylenacetálu 2,5-dimethoxybenzaldehydu (2,23 mmolu) ve 20 ml bezvodého etheru. Směs se míchá pět hodin při teplotě - 7 °C. V tomto okamžiku se přidá 1,48 ml etherátu fluoridu boritého (12,04 mmolu) k 0,868 g (6,02 mmolu) trimethylenketálu 1,2-oxidobutan-3-onu za míchání při teplotě -78 °C. K této nové směsi se přidá právě vytvořená lithná sůl. Reakce se nechá míchat přes noc při teplotě - 78 °C. Potom se reakce zastaví přidáním 20 ml nasyceného chloridu amonného.

Přidá se ether a fáze se oddělí. Organická vrstva se promyje dvakrát 75 ml vody, jednou nasyceným chlórídem sodným a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odparek se přečistí flash chromatografií. Získá se tak žádaný isochroman ve výtěžku 13 %.  $^1\text{H}$  NMR spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 1,54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,58 (multiplet, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{H}_a\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 1,88 (multiplet, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{H}_c\text{H}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 2,71 (dd, 1H,  $\text{HCH}-\text{CH}(\text{OH})$ ), 2,78 (dd, 1H,  $\text{HCH}-\text{CH}-\text{O}$ ), 3,76 (široký singlet, 6H, dvakrát  $\text{OCH}_3$ ), 3,95 (multiplet, 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 5,75 (s, 1H, H-1), 6,70 (dublet dubletu, 2H, ArH).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum (75,44 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm): 21,53 ( $-\text{C}-\text{CH}_3$ ), 25,33 ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 55,66 a 56,10 ( $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 59,99 ( $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}$ ), 63,43 a 68,21 ( $\text{O}-\text{CH}_3$ ), 76,56 ( $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{O}$ ), 94,16 ( $\text{CH}-\text{OH}$ ), 99,11 (kvarterní atom C ketálového cyklu), 108,60 a 109,86 (CH aromatické). IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3670 (OH).

Stupeň 9: 1-Hydroxy-3-(ethan-1-on-trimethylenketál)-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman

Roztok 63,59 g dusičnanu diamoceričitého ( $1,16 \cdot 10^{-4}$  mmolu) v jednom mililitru vody se přikape k míchanému roztoku 12 mg trimethylenketálu 2,5-dimethoxy-6-(2-hydroxy-3-butanon-trimethylenketál)-benzaldehydu ( $3,87 \cdot 10^{-5}$  mmolu) v 1 ml acetonitrilu za teploty místnosti. Po osmi minutách se směs zředí 10 ml dichlormethanu. Vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát dichlormethanem. Organické vrstvy se promyjí dvakrát vodou, jednou nasyceným chlórídem sodným a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odparek, který se získá odpařením rozpouštědla, poskytne směs sloučenin obsahující žádaný chinon. IČ spektrum (FT,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3600 až 3700 (široký pás hydroxyly), 1664 ( $\text{C}=\text{O}$ , silný pás, chinon).

Stupeň 10: Trimethylenacetál 2,5-dimethoxy-6-(1-hydroxy-2,3-isopropylidenpropan)benzaldehydu

Roztok 2,5M butyllithia (4,014 mmolu) se v atmosféře argonu při teplotě  $-15^\circ\text{C}$  přidá k míchanému roztoku 0,5 g trimethylenacetálu 2,5-dimethoxybenzaldehydu (2,23 mmolu) ve 20 ml bezvodého etheru. Směs se míchá pět hodin při teplotě  $-7^\circ\text{C}$ .

K této směsi se přidá 0,78 g isopropyliden-D-glyceraldehydu (6,02 mmolu) při teplotě - 78 °C. Isopropylidenový derivát se předem připraví postupem podle Davida Y. Jáksona (Synthetic Communications 18(4), 337 (1988)). Tato směs se zahřeje na teplotu místnosti a nechá se reagovat přes noc. Přidá se ether. Roztok se promyje dvakrát vodou, jednou nasyceným chloridem sodným a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se získá odparek, který flash chromatografií poskytl žádaný produkt. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1,35 (multiplet, 1H, -O-CH<sub>2</sub>-HaCH-CH<sub>2</sub>-O-), 1,42 (široký singlet, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,50 (široký singlet, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,25 (multiplet, 1H, O-CH<sub>2</sub>-HCHe-CH<sub>2</sub>-O-), 3,76 a 3,79 (2s, 6H, O-CH<sub>3</sub>), 3,90 (multiplet, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 4,24 (dva dublety dubletu, 2H, CH<sub>2</sub> skupina isopropylidenové skupiny), 4,85 (kvartet, 1H, CH skupina isopropylidenové skupiny), 5,76 (t, 1H, -CH(OH)), 6,21 (s, 1H, trimethylenacetálová skupina), 6,81 (dd, 2H, aromatické protony). IČ spektrum (FT, čistá látka, cm<sup>-1</sup>): 3400 (široký pás, hydroxyl). Hmotové spektrum (HR): pro C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub> vypočteno: 354,1678 [M<sup>+</sup>], nalezeno: 354,1670.

Stupeň 11: 1,4-Dihydroxy-3-hydroxymethyl-5,8-dimethoxy-isochroman

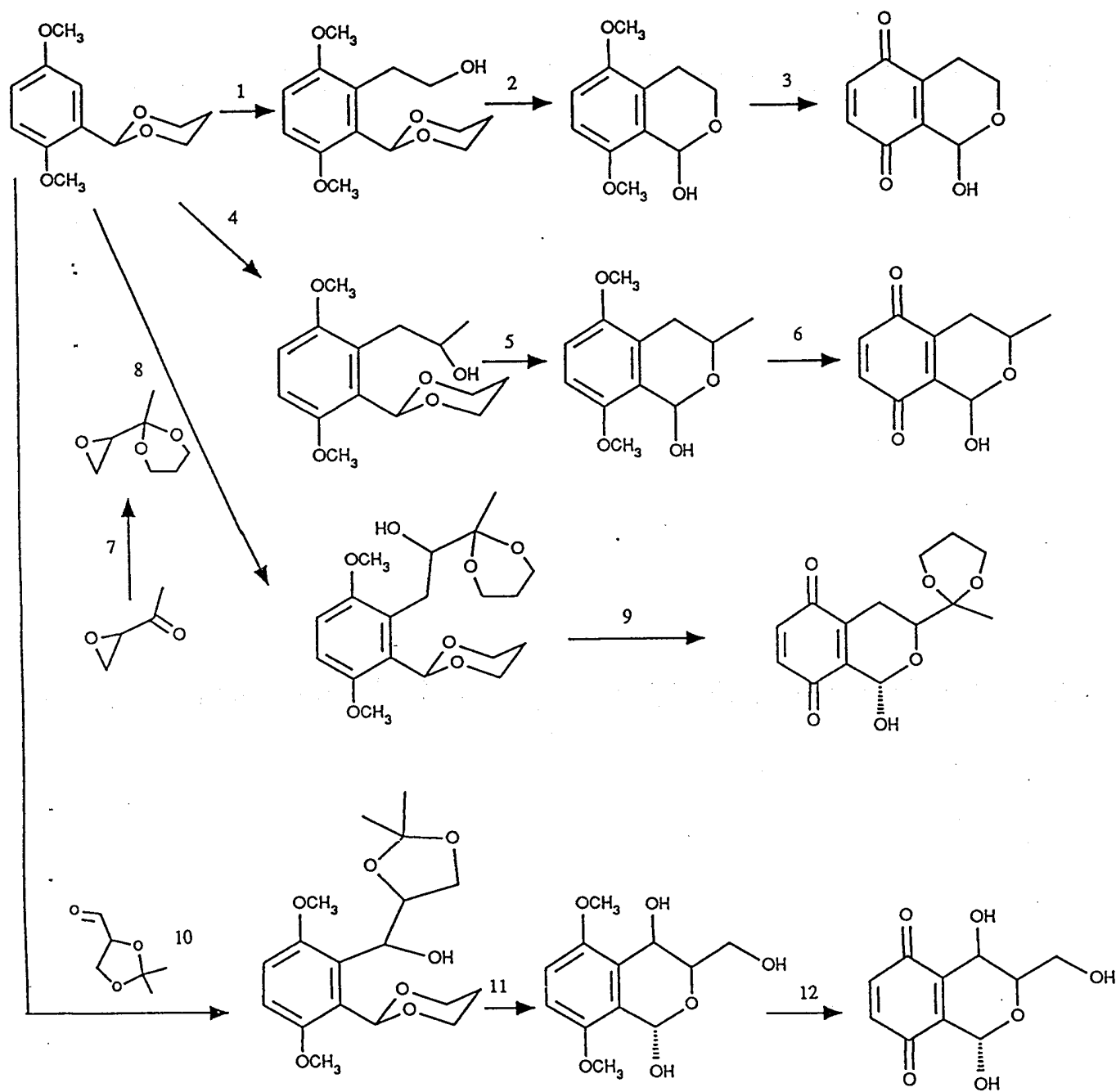
Reakcí trimethylenacetálu 2,5-dimethoxy-6-(1-hydroxy-2,3-isopropylidenpropan)benzaldehydu se silikagelem se získá žadoucí isochroman ve výtěžku 23 %. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 3,48 (dd, 1H, CH(OH)-CH-HC-OH), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,03 (triplet, 1H, -CH(OH)-CH-HCH-OH), 4,51 (široký dublet, 1H, -CH-(OH)-CH-CH<sub>2</sub>OH), 4,89 (dd, 1H, (OH)CH-CH-CH<sub>2</sub>OH), 6,50 (s, 1H, -CH-O-CH-CH<sub>2</sub>OH), 6,81 (dd, 2H, aromatické protony). <sup>13</sup>C NMR spektrum (75,44 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): 56,11 (-CH<sub>2</sub>OH), 56,39 ((OH)CH(O)-CH-CH<sub>2</sub>OH), 63,64 a 66,07 (dvakrát -O-CH<sub>3</sub>), 76,92 ((OH)CH-CH-CH<sub>2</sub>OH), 95,13 ((OH)CH-CH-O-CH-CH<sub>2</sub>OH), 111,40 a 111,75 (CH, aromatické atomy uhlíku), 122,02 a 125,36 (aromatické C napojené na pyranový kruh), 149,80 a 152,36 (aromatické atomy C nespojené s methoxyskupinou). IČ spektrum (FT, čistá látka, cm<sup>-1</sup>): 3520 (OH, nikoliv příliš intenzivní díky vodíkovému můstku).

Hmotové spektrum (HR) vypočteno pro  $C_{12}H_{14}O_5$ : 238,0841  
[ $M^+ - H_2O$ ], nalezeno: 238,0871.

Stupeň 12: 1,4-Dihydroxy-3-hydroxymethyl-5,8-dioxo-3,4,5,8-tetrahydrobenzo[2,3-c]pyran

K míchanému roztoku 12 mg 1,4-dihydroxy-3-hydroxymethyl-5,8-dimethoxyisochromanu ve 2 ml acetonitrilu se za teploty místnosti přikape roztok dusičnanu diamoceričitého ( $1,40 \cdot 10^{-4}$  mmolu) v 1 ml vody. Reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě (TLC). Produkt se však pohybuje se stejným  $R_f$  jako výchozí materiál, avšak je mnohem aktivnější v UF oblasti než výchozí materiál a je ho tedy možno tímto způsobem identifikovat. Po desetiminutovém míchání je reakce ukončena. Přidá se dichlormethan (10 ml) a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje dvakrát vodou, jednou nasyceným chloridem sodným a vysuší se nad síranem hořečnatým. Odparek, který se získá oddestilováním rozpouštědel, poskytne žádaný isochroman ve výtěžku 62 %. Teplota tání: 138 až 140 °C.  $^1H$  NMR spektrum (300 MHz,  $CDCl_3$ , ppm): 3,44 (dublet dubletu, 1H,  $J = 8,43$  Hz, 2,08 Hz,  $CH(OH)-CH-CH(OH)$ ), 4,04 (dd, 1H,  $J = 8,38$  Hz a 6,70 Hz,  $CH(OH)-O-O-CH-HCH(OH)$ ), 4,32 (široký singlet, 1H,  $-CH(OH)-CH-CH_2(OH)$ ), 4,87 (dublet dubletu dubletu, 1H,  $J = 6,55$  Hz, 2,16 Hz a 1,21 Hz,  $((OH) CH-CH-CH_2(OH))$ ), 6,20 (široký singlet, 1H,  $(OH)-CH-O-CH-CH_2(OH)$ ), 6,80 (dublet dubletu, 2H, aromatické protony). IČ spektrum (FT,  $CDCl_3$ ,  $cm^{-1}$ ): 3600 až 3650 (OH, střední pás), 1670,7 (C=O chinonu).

Příklad 13: Příprava jiných klíčových isochromandionů  
pro přípravu jiných heteroantracyklinů



Příklad 14

Stupeň 1: 5,12-Dimethoxy-3-karbmethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-  
2-thianaftacen-6,11-dion

1,4-Dimethoxy-2,3-dibrommethylantrachinon (3,5 g, 7,76 mmolu) se rozpustí ve směsi dichlormethanu s methanolem (300 ml, v poměru 6 : 4). K tomuto roztoku se za míchání v atmosféře argonu přidá ethylester 2-merkaptooctové kyseliny (1,02 ml, 9,31 mmolu). Směs se pak ochladí na 0 °C. Přikape se methoxid sodný (4,37M, 2,13 ml, 9,31 mmolu). Reakční směs se míchá další jednu hodinu a pak se ve vakuu zahustí. Surový odparek se znovu rozpustí v tetrahydrofuranu a ochladí se na 0 °C. Přidá se ethoxid sodný (0,63 g, 9,31 mmolu). Ledová lázeň se odstraní a reakce se míchá dokud se neohřeje na teplotu místnosti. Reakce se pak zastaví přidáním chloridu amonného a extrahuje se dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí, promyjí vodou, vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Získá se tak odparek, který flash chromatografií, eluce směsí hexanu s ethylacetátem a dichlormethanem (v poměru 5 : 1 : 6) poskytne žádané produkty (679 mg) ve výtěžku 22 %. <sup>1</sup>H NMR spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,28 (triplet, 3H, J = 7,0 Hz), 3,17 (dd, 1H, J = 16,62 a 7,83 Hz, HCH<sub>a</sub>-C=O), 3,44 (dublet dubletu, 1H, J = 16,7 Hz a 5,5 Hz, HCH<sub>e</sub>CHC=O), 3,76 a 3,77 (m, 2H, OCHC=O nebo HCH<sub>a</sub>-S), 3,78 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3,99 (m, 1H, HCH<sub>e</sub>-S), 4,20 (kvartet, 2H, J = 7,0 Hz), 7,74 (multiplet, 2H, ArH), 8,17 (multiplet, 2H, ArH).

Stupeň 2: 3-Karbmethoxy-5,12-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-  
2-thinaftacen-6,11-dion

K míchanému roztoku sloučeniny ze stupně 1 (20 mg, 0,05 mmolu) v 5 ml dichlormethanu se při -78 °C přikape bromid boritý (2,04 ml) v atmosféře argonu. Reakční směs se míchá při teplotě -78 °C 1,5 hodiny. Potom se reakce ukončí přidáním 5 ml vody a 10 ml dichlormethanu. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou a vysuší nad síranem hořečnatým. Po odfiltrování se rozpouštědlo oddestiluje. Získá se tak odparek, který je prakticky čistou titulní sloučeninou

(19 mg, 0,05 mmolu, 100 %).  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,29 (3H, triplet,  $J = 7,0$  Hz), 3,28 (2H, m), 3,90 (3H, m), 4,22 (2H, kvartet,  $J = 7,1$  Hz), 7,80 (2H, m), 8,31 (2H, m), 13,49 (1H, s), 13,50 (1H, s).  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\delta$ ): 0,90 (3H, triplet,  $J = 7,1$  Hz), 3,08 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,88 (4H, m), 7,85 (2H, m), 8,14 (2H, m), 13,78 (1H, s), 13,86 (1H, s).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 14,13, 22,74, 26,11, 39,32, 61,74, 126,93, 133,48, 134,36, 155,10, 156,30, 168,01 a 186,64.

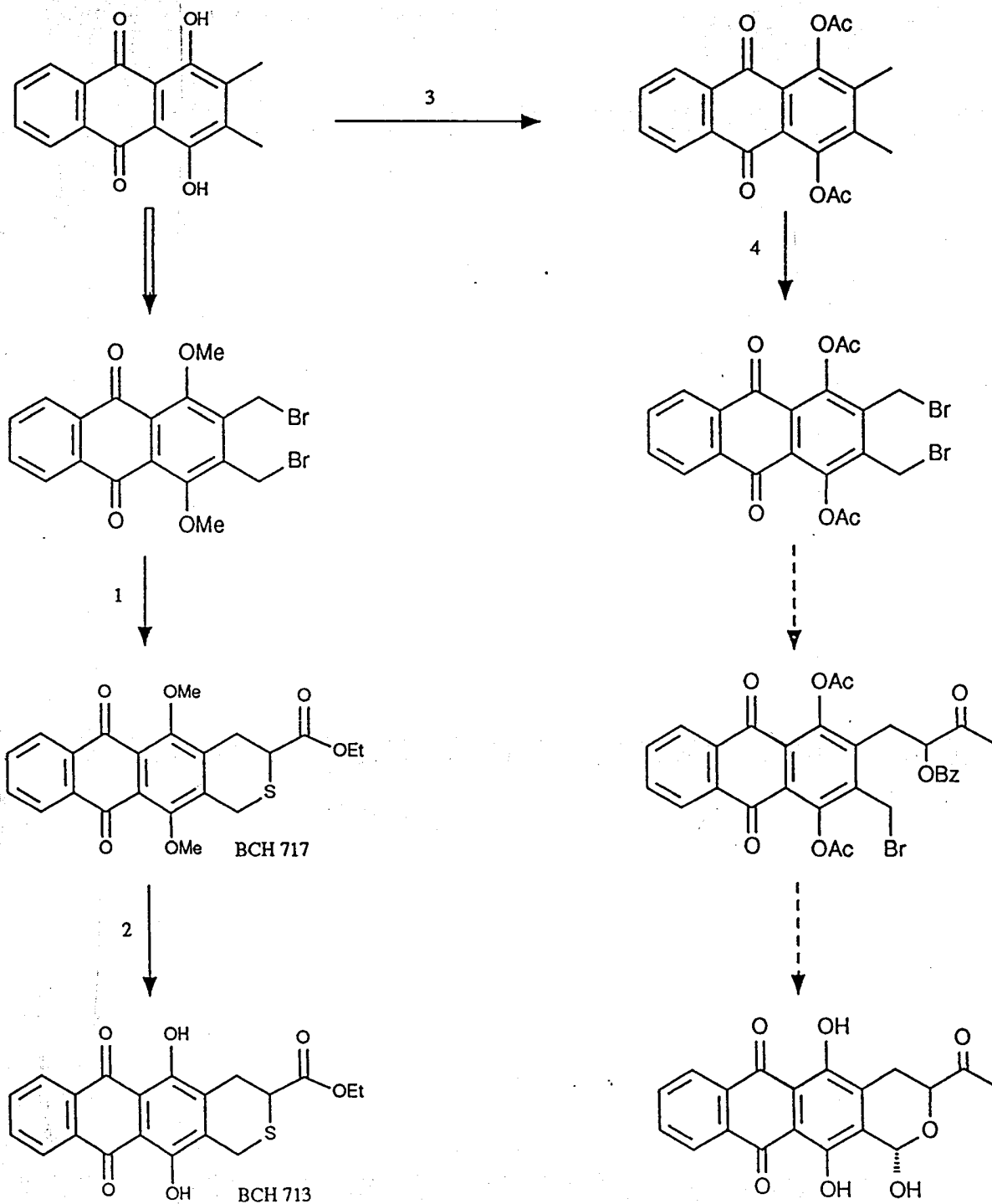
Stupeň 3: 1,4-Diacetyl-2,3-dimethylantrachinon

K míchané suspenzi 2,3-dimethylchinizarinu (5,00 g, 18,637 mmolu) v suchém dichlormethanu (250 ml) se přidá anhydrid kyselinyoctové (40 ml), pyridin (40 ml) a dimethylaminopyridin (DMAP, 1,7 g). Směs se nechá stát za teploty místnosti pod argonem dvě hodiny, potom se vlije do směsi ethylacetátu a ledu (1 : 1, 800 ml) a extrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se vysuší nad síranem hořečnatým. Flash chromatografie s toluenem a ethylacetátem (95,5 %) poskytla 2,517 g (výtěžek 38 %) čisté sloučeniny, t.t. 222 až 224 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,27 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,53 (s, 6H,  $\text{COCH}_3$ ), 7,72 (m, 2H, ArH), 8,15 (multiplet, 2H, ArH).

Stupeň 4: 1,4-Diacetyl-2,3-bis(brommethyl)antrachinon

Směs diacetylovaného chinizarinu ze stupně 1 shora (2,221 g, 8,801 mmolu), NBS (3,956 g, 22,002 mmolu) a benzoylperoxidu (178 mg) v tetrachlormethanu (350 ml) se vaří pod zpětným chladičem v atmosféře argonu za ozařování 100W lampou po dobu pěti hodin. Přidá se další NBS (0,5 mmolu) a benzoylperoxid (0,2 mmolu). Ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje další tři hodiny. Roztok se pak ochladí. Odpařením rozpouštědla ve vakuu a následující flash chromatografií (eluze toluenem s ethylacetátem v poměru 97,5 % : 2,5 %) se získá 3,095 g titulní sloučeniny ve výtěžku 88 %. Teplota tání: 225 až 227 °C.  $^1\text{H}$  NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2,56 (singlet, 6H,  $\text{OCOCH}_3$ ), 4,59 (široký singlet, 4H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 7,75 (multiplet, 2H, ArH), 8,14 (multiplet, 2H, ArH).

Příklad 14: Příprava pyrano- a thiopyrano-vou skupinou modifikovaných antracyklinonů z 2,3-dimethyl-chinizarinu



## Příklad 15

### Protinádorová účinnost

Byla zkoumána cytotoxicita sloučeniny BCH-242 in vitro. Cytotoxicita byla vyhodnocována na 57 buněčných liniích nádorových buněk, aby byl zjištěn potenciál této sloučeniny jako protinádorového léčiva. Tyto testy byly prováděny v rámci programu vývoje terapeutik na Oddělení pro léčení rakoviny Národního ústavu pro rakovinu (Division of Cancer Treatment, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA). Tento způsob sestává z inkubace různých koncentrací léčiva s inkubací buněk po dobu dvou dnů. Na konci tohoto testu se počet životoschopných buněk vyhodnotí vybarvením sulforhodaminem B. Tento postup je popsán M. R. Boydem: "Status of the NCI Preclinical Antitumor Drug Discovery Screen", Principles and Practices of Oncology 3, 1 až 12, 1989. Mezi těchto 57 buněčných linií patří dvě linie myší leukemie (rodičovská linie P388 a linie resistantní na adriamycin) a 56 lidských buněčných linií.

Byly počítány tři parametry:  $GI_{50}$  (logaritmus molární koncentrace léčiva/sloučeniny potřebné pro 50% inhibici růstu buněk), TGI (logaritmus molární koncentrace sloučeniny potřebné pro úplné zablokování růstu buněk) a  $LC_{50}$  (logaritmus molární koncentrace sloučeniny potřebné pro snížení původního počtu buněk o 50%). Je třeba poznamenat, že první dva parametry ( $GI_{50}$  a TGI) mají souvislost s antiproliferačními účinky, zatímco třetí parametr ( $LC_{50}$ ) udává pravdivou cytotoxicitu. Hodnota  $-4$  nebo větší se považuje za hodnotu, která označuje resistenci (neúčinnost). Výsledky jsou uvedeny v tabulce níže.

Z profilu účinnosti BCH-242 vyplývají četná zajímavá zjištění. Analog BCH242 je schopen inhibovat růst buněčných linií obou myších leukemií (rodičovské P388 a linie resistantní na adriamycin) ve stejném rozsahu ( $-5,78$  a  $-5,63$ ). BCH-242 vykazuje podobný cytotoxický efekt na rodičovské linie MCF-7 i na linie resistantní na adriamycin ( $-5,27$  a  $-5,15$ ). Schop-

nost BCH-242 vykazovat účinnost na buněčné linie, o nichž je známo, že jsou resistantní na léčiva, předpokládá, že sloučenina může působit výhřdným mechanismem a že sloučenina může být klinicky užitečná.

Různé linie lidské a myší leukemie, i když jsou citlivé na antiproliferační účinek BCH-242, vykazují jistou resistenci na cytotoxický účinek sloučeniny. Avšak většina buněčných linií pevných nádorů nakonec vykazuje cytotoxicitu na tuto sloučeninu/léčivo. Jelikož potence příslušné sloučeniny na pokusnou leukemii obvykle předpovídá klinickou toxicitu na kostní dřeň, předpokládá se, že BCH-242 může být klinicky účinná na jisté pevné nádory, při čemž vykazuje minimální myelotoxický účinek.

Antiproliferační a cytotoxické účinky BCH-242 na nádorové buněčné linie

panel/buněčná linie	$\log_{10} GI_{50}$	$\log_{10} TGI$	$\log_{10} LC_{50}$
leukemie			
CCRF-CEM	-5,83	-5,35	> -4,00
HL-60TB	-5,70	-5,30	> -4,00
K562	-5,72	-5,35	> -4,00
MOLT-4	-5,89	-5,49	-5,09
RPMI-8226	-5,77	-5,35	-4,47
rakovina NSC plic			
A-549	-5,51	-5,00	-4,42
EKVX	-5,75	-5,47	-5,20
HOP-18	-5,72	-5,31	-4,78
HOP-62	-5,25	-4,75	-4,37
HOP-92	-5,70	-5,43	-5,17
NCI-8226	-5,56	-5,18	-4,59
NCI-H23	-5,74	-5,49	-5,23
NCI-H322	-4,90	-4,53	-4,16
NCI-H460	-5,71	-5,40	-5,09
NCI-H522	-6,04	-5,68	-5,34

Antiproliferační a cytotoxické účinky BCH-242 na nádorové buněčné linie (pokračování)

panel/buněčná linie	$\log_{10}GI_{50}$	$\log_{10}TGI$	$\log_{10}LC_{50}$
rakovina SC plic			
DMS-114	-5,80	-5,52	-5,24
DMS-273	-5,68	-5,35	-5,01
rakovina žaludku			
COLO-205	-5,95	-5,63	-5,31
DLD-1	-5,80	-5,49	-5,17
HCC-2998	-5,63	-5,24	-4,72
HCT-15	-5,78	-5,45	-5,12
HT-29	-5,81	-5,45	-5,09
KM-12	-5,49	-4,97	-4,49
KM-20L2	-5,66	-5,27	-4,75
SW-620	-5,88	-5,54	-5,19
rakovina CNS			
SF-268	-5,31	-4,59	-4,40
SF-295	-5,62	-5,15	-4,59
SF-539	-5,69	-5,36	-5,03
SNB-19	-5,42	-4,88	-4,44
SNB-75	-5,53	-5,06	-4,52
SNB-78	-4,82	> -4,00	> -4,00
U-251	-5,60	-5,14	-4,59
XF-498 L	-5,79	-5,50	-5,22
melanom			
LOX-IMVI	-5,73	-5,49	-5,24
MALME-3M	-5,75	-5,49	-5,24
M19-MEL	-5,81	-5,51	-5,21
SK-MEL-2	-5,77	-5,51	-5,24
SK-MEL-28	-5,62	-5,37	-5,11
SK-MEL-5	-5,83	-5,55	-5,26
UMCC-257	-5,70	-5,44	-5,18
UMCC-62	-5,76	-5,50	-5,25
rakovina vaječníku			
IGROV-1	-5,75	-5,42	-5,10
OVCAR-3	-5,82	-5,52	-5,23

Antiproliferační a cytotoxické účinky BCH-242 na nádorové buněčné linie (dokončení)

panel/buněčná linie	$\log_{10} GI_{50}$	$\log_{10} TGI$	$\log_{10} LC_{50}$
OVCAR-4	-5,74	-5,48	-5,22
OVCAR-5	-5,70	-5,46	-5,23
OVCAR-8	-5,49	-5,49	-5,19
SK-OV-3	-5,27	-4,77	-4,38
renální rakovina			
A498	-4,86	-4,57	-4,28
CAKI-1	-5,52	-5,12	-4,59
RXF-393 L	-5,89	-5,58	-5,27
SN-12C	-5,79	-5,52	-5,26
SN12K1	-5,48	-5,12	-4,60
UO-31	-5,62	-5,25	-4,77
jiné			
MCF-7	-5,81	-5,54	-5,27
MCF-7/ADR	-5,76	-5,46	-5,15
P388	-5,76		> -4,00
P3888/ADR	-5,63	-4,99	-4,16
Střed	-5,65	-5,28	-4,84

Příklad 16

Testy heteroantracyklinů testováním in vitro

V NCI v Bethesdě (Maryland, USA) byly vyhodnocovány serie antracyklinových analogů. Pro BCH-242 byl použit stejný postup (protokol) jako je shora popsáno v příkladu 15. V tabulce I a II jsou souhrnně uvedeny průměrné hodnoty  $GI_{50}$  a  $LC_{50}$  získané pro skupiny buněčných linií podle typu rakoviny. Původní data z NCI pro různé deriváty jsou zde uvedeny v tabulkách III až XI.

Z tabulky I vyplývá, že heteroantracyklinové deriváty vykazují slabší antiproliferační účinnost než daunomycin (DNM)

nebo adriamycin (ADR) pro různé typy rakovin. Z tabulky II zřetelně vyplývá, že heteroantracyklinová činidla jsou schopna zabíjet buňky pevných nádorů. Rozsah střední potence cytotoxicity je od -4,09 u BCH-674 až k -5,32 u BCH-242 na pevné nádory. Nejpozoruhodnější je skutečnost, že průměrná cytotoxicita u leukemie je obvykle mnohem nižší než s DNM nebo ADR. Toto je žádoucí vlastnost a může znamenat nižší toxicitu pro kostní dřeň než mají klinická činidla: DNM a ADR. Jelikož myelotoxicita omezuje jednotlivou dávku, která může být pacientovi podávána, plyne z těchto výsledků, že při chemoterapii pevných nádorů je možné používat vyšší a terapeuticky užitečnější jednotlivé dávky heteroantracyklinů podle tohoto vynálezu.

Tabulka I

Průměrné  $\text{LOG}_{10}\text{GI}_{50}$  buněčných linií

BCH č.	leukemie	NSC plic	SC plic	žaludku	CNS
DNM	-7,25±0,10	-7,04±0,23	-7,14±0,01	-6,82±0,31	-7,04±0,15
ADR	-7,51±0,52	-7,33±0,76	-7,27±0,12	-6,61±0,35	-7,07±0,26
242	-6,50±0,14	-6,01±0,34	-6,45±0,26	-6,50±0,32	-5,81±0,23
670	-5,78±0,10	-5,51±0,32	-5,48±0,23	-5,69±0,17	-5,44±0,30
671	-5,74±0,05	-5,34±0,38	-5,60±0,06	-5,72±0,05	-5,37±0,19
672	-5,89±0,09	-5,45±0,29	-5,69±0,14	-5,78±0,18	-5,33±0,25
673	-5,97±0,06	-5,76±0,36	-5,74±0,00	-6,10±0,32	-5,65±0,06
674	-5,06±0,14	-5,03±0,38 (1R)	-4,88±0,14	-4,87±0,29	-4,86±0,7 (1R) <sup>+</sup>
675	-5,53±0,11	-5,03±0,33	-5,14±0,22	-5,06±0,24	-4,97±0,19 (1R)
681	-5,69±0,05	-5,54±0,28	-5,77±0,04	-5,85±0,21	-5,54±0,15
683	-5,74±0,03	-5,52±0,23	-5,73±0,01	-5,89±0,24	-5,47±0,17
689	-4,81±0,04	-4,87±0,13	-4,94±0,02	-4,95±0,05	-4,89±0,10

Tabulka I (pokračování)

BCH č.	melanom	vaječníku	renální	střední potence v pevných nádorech
DNM	-6,95±0,21	-6,86±0,18	-6,79±0,47	-6,95±0,22
ADR	-6,92±0,26	-6,55±0,19	-6,74±0,41	-6,93±0,29
242	-6,36±0,41	-6,13±0,41	-6,02±0,22	-6,18±0,24
670	-5,75±0,12	-5,42±0,40	-5,36±0,35	-5,52±0,13
671	-5,68±0,09	-5,44±0,35	-5,55±0,14	-5,53±0,14
672	-5,81±0,14	-5,50±0,35	-5,38±0,26	-5,56±0,18
673	-5,83±0,05	-5,81±0,26	-5,80±0,09	-5,81±0,13
674	-4,88±0,12	-4,80±0,09	-5,05±0,27	-4,91±0,09
675	-5,23±0,23	-5,07±0,28	-5,04±0,30	-5,08±0,08
681	-5,95±0,29	-5,57±0,12	-5,52±0,27	-5,68±0,16
683	-5,95±0,25	-5,68±0,12	-5,50±0,29	-5,68±0,18
684	-4,90±0,05	-4,94±0,05	-4,95±0,04	-4,92±0,03

+ Znamená počet buněčných linií, které vzdorují cytotoxicitě sloučeniny ( $\text{LOG}_{10}\text{GI}_{50}$  je menší než -4,00).

Tabulka II

Průměrné  $\text{LOG}_{10}\text{LC}_{50}$  buněčných linií

BCH č.	leukemie	NSC plic	SC plic	žaludku	CNS
DNM	-4,30±0,36	-5,07±0,37	-5,58±0,09	-4,83±0,37	-5,08±0,42
ADR	-4,76±0,10	-5,01±0,26	-5,39±0,18	-4,86±0,27	-5,03±0,35
242	-4,00	-5,21±0,38	-5,58±0,27	-5,59±0,36	-4,86±0,24
670	-4,00	-4,62±0,27 (1R)+	-4,41 (1R)	-4,60±0,29 (2R)	-4,58±0,15
671	-4,00	-4,52±0,41	-4,26±0,20 (1R)	-4,80±0,50	-4,37±0,24
672	-4,37±0,15	-4,56±0,08	-4,40±0,20	-4,55±0,18	-4,50±0,16
673	-4,00	-4,66±0,43	-4,44±0,04	-4,46±0,45	-4,57±0,22
674	-4,00	-4,16±0,10	-3,92±0,14	-4,01±0,27	-4,20±0,06
675	-4,00	-4,25±0,23	-4,21±0,04	-4,07±0,22	-4,21±0,11

681	-4,00	-4,64±0,41	-5,18	-5,14±0,27	-4,65±0,24 (1)
683	-4,00	-4,55±0,42	-5,08	-4,98±0,38 (1)	-4,50±0,21 (1)
689	-4,00	-4,38±0,06 (3R)	-4,37±0,05	-4,41±0,03	-4,39±0,05 (2R)

Tabulka II (pokračování)

BCH č.	melanom	vaječniku	renální	střední potence v pevných nádorech
DNM	-5,64±0,17	-4,78±0,20	-4,78±0,46	-5,11±0,34
ADR	-5,56±0,29	-4,74±0,05	-4,87±0,38	-5,07±0,28
242	-5,41±0,07	-5,35±0,19	-5,22±0,21	-5,32±0,20
670	-4,69±0,29 (1R)	-4,40±0,13	-4,53±0,16	-4,57±0,09
671	-4,67±0,57	-4,47±0,35	-4,63±0,24	-4,53±0,17
672	-4,67±0,18	-4,59±0,13	-4,62±0,08	-4,56±0,08
673	-4,87±0,50	-4,66±0,50	-4,96±0,32	-4,66±0,18
674	-4,05±0,17	-4,08±0,17	-4,24±0,14	-4,09±0,11
675	-4,10±0,23	-4,20±0,16	-4,25±0,10	-4,18±0,07
681	-5,30±0,12	-4,78±0,18	-4,66±0,40 (1)	-4,91±0,27
683	-5,15±0,22	-4,80±0,33	-4,58±0,36	-4,81±0,25
689	-4,38±0,04	-4,37±0,07	-4,43±0,01 (2R)	-4,39±0,02

+ znamená počet buněčných linií, které vzdorují cytotoxicitě sloučeniny ( $\text{LOG}_{10}\text{LC}_{50}$  je menší než -4,00).

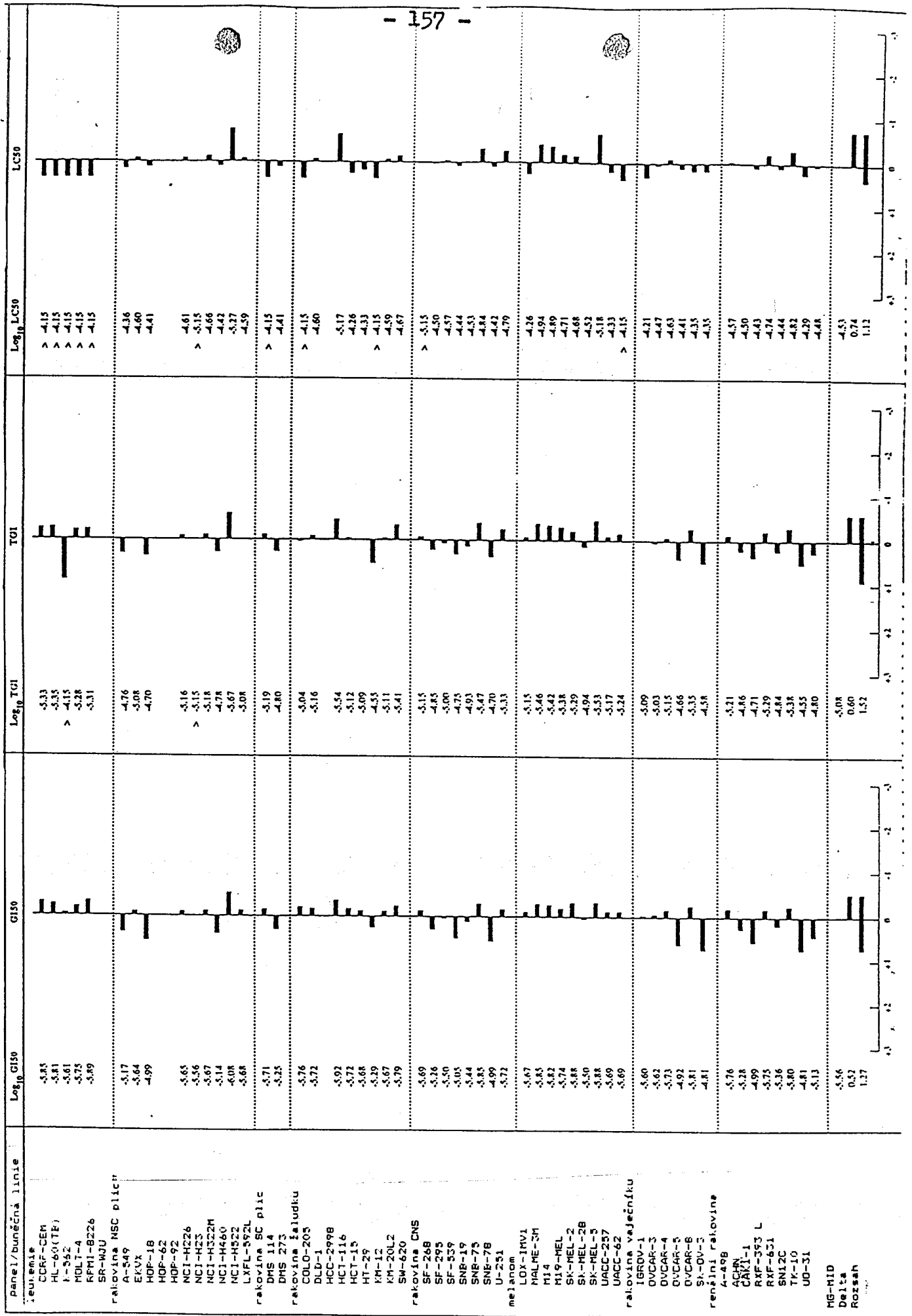
Všechny následující tabulky III až XII byly sestaveny v Národním ústavu pro rakovinu (National Cancer Institute) v rámci programu vývoje terapeutik. Ve všech tabulkách byly použity molární jednotky. Testy byly provedeny v době od 7.11.1989 do 18.12.1990. Výsledky byly vyhodnoceny v době od 16.7.1990 do 1.3.1991.

Testy v každé tabulce se týkají jedné sloučeniny. Označení sloučeniny je uvedeno v závorce za čísle tabulky.

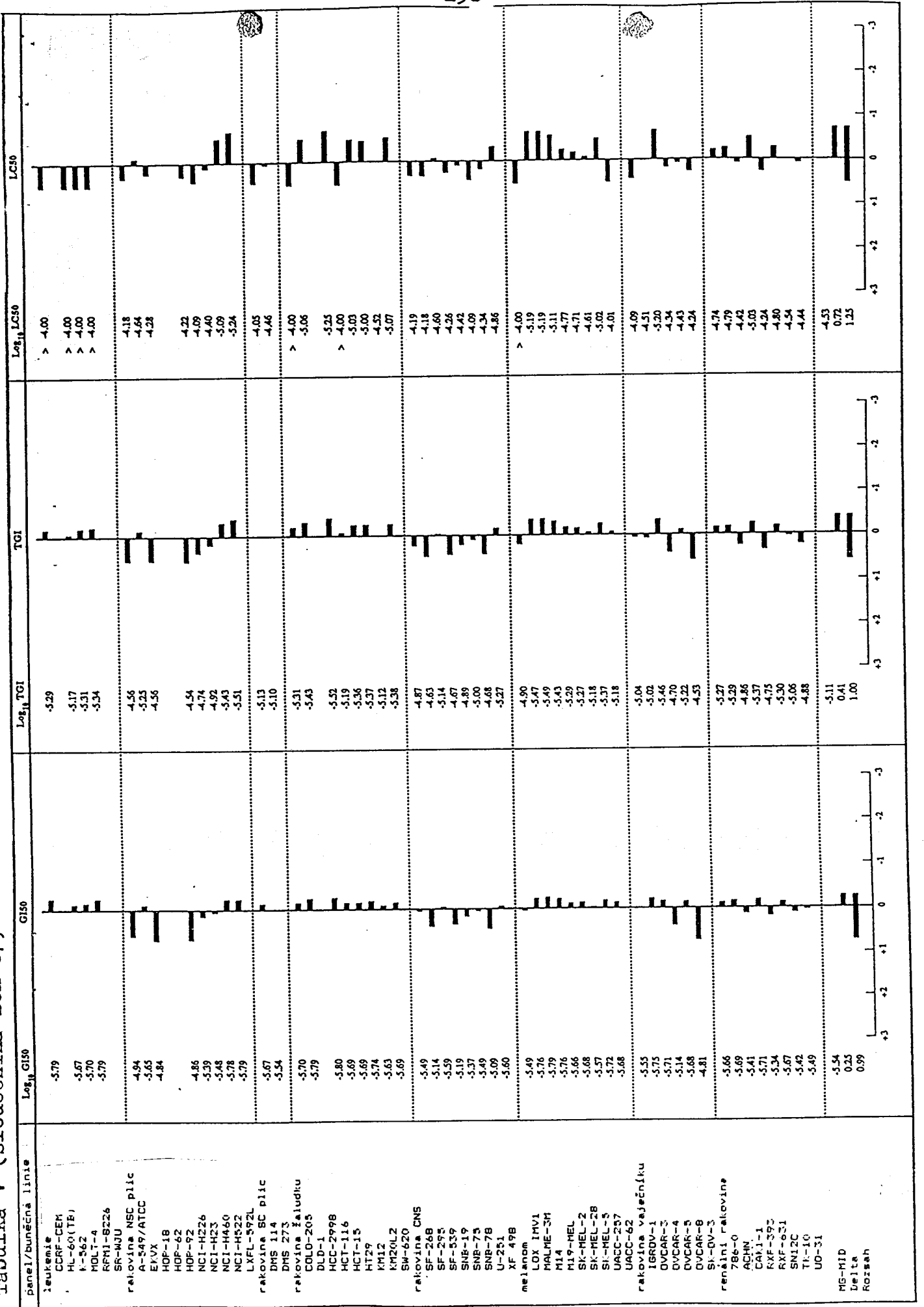
Tabulka III (sloučenina BCH-242)

panel/buněčná linie	Log <sub>10</sub> GI50	GI50	Log <sub>10</sub> TGI	TGI	Log <sub>10</sub> LC50	LC50
leukemie						
CRF-CEM	-655					
HL-60-T8	-646					
K-562	-626					
MOLT-4	-669					
RPMI-8226	-652					
rakovina NSC plic						
A-549	-609					
ERVX	-583					
HOP-18	-594					
HOP-62	-569					
HOP-92	-621					
NCI-H226	-571					
NCI-H23	-599					
NCI-H322	-567					
NCI-H460	-616					
NCI-H522	-687					
rakovina SC plic						
DMS 114	-671					
DMS 273	-619					
rakovina žaludku						
COLO-205	-679					
DLD-1	-677					
HCC-2998	-592					
HCT-116	-688					
HCT-15	-656					
HT-29	-657					
KM-12	-607					
KM-20L2	-651					
SM-620	> -400					
rakovina CNS						
SF-268	-572					
SF-295	-370					
SF-559	-590					
SNB-19	-564					
SNB-75	-563					
SNB-78	-576					
U-251	-633					
melanom						
LOX-IMV1	-648					
MALME-3M	-602					
M19-MEL	-660					
SK-MEL-2	-633					
SK-MEL-2B	-640					
SK-MEL-5	-622					
UACC-257	-651					
UACC-62	-629					
rakovina vaječníku						
IGROV-1	> -400					
OVCAR-3	-660					
OVCAR-4	-594					
OVCAR-5	-573					
OVCAR-8	-665					
SK-OV-3	-575					
renální rakovina						
A-498	-578					
CAX1-1	-591					
RXF-393 L	-605					
SN-12C	-594					
SN-12K1	-642					
UO-31	> -400					
Jině						
HCF-7	-649					
HCF-7/ADR	-650					
F388	-631					
F388/ADR	-649					
MG-MID	-610					
Delta	0.77					
Rozsah	2.88					

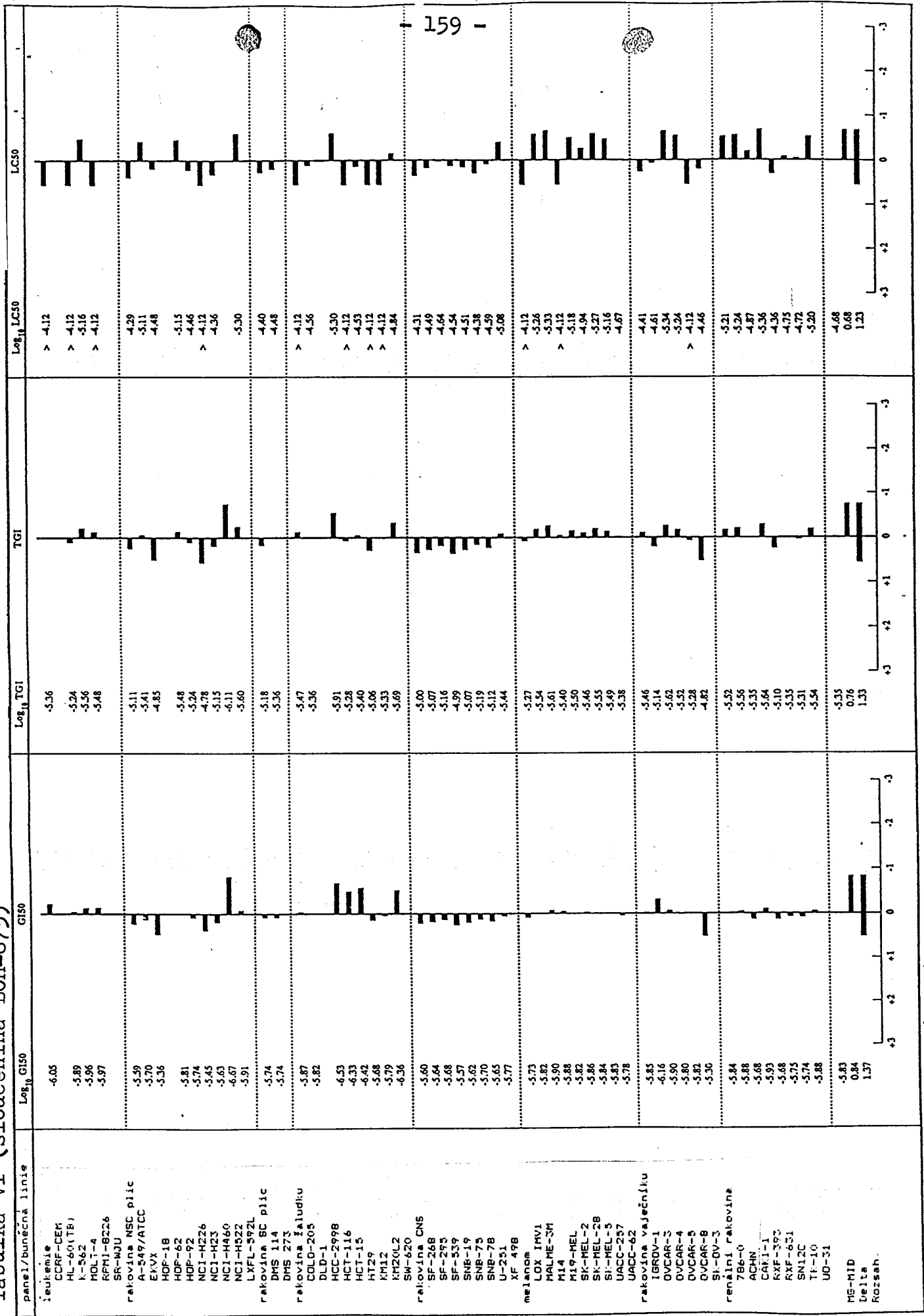
Tabulka IV (sloučenina BCH-470)



Tabulka V (sloučenina BCH-67)



# Tabulka VI (sloučenina BCH-673)



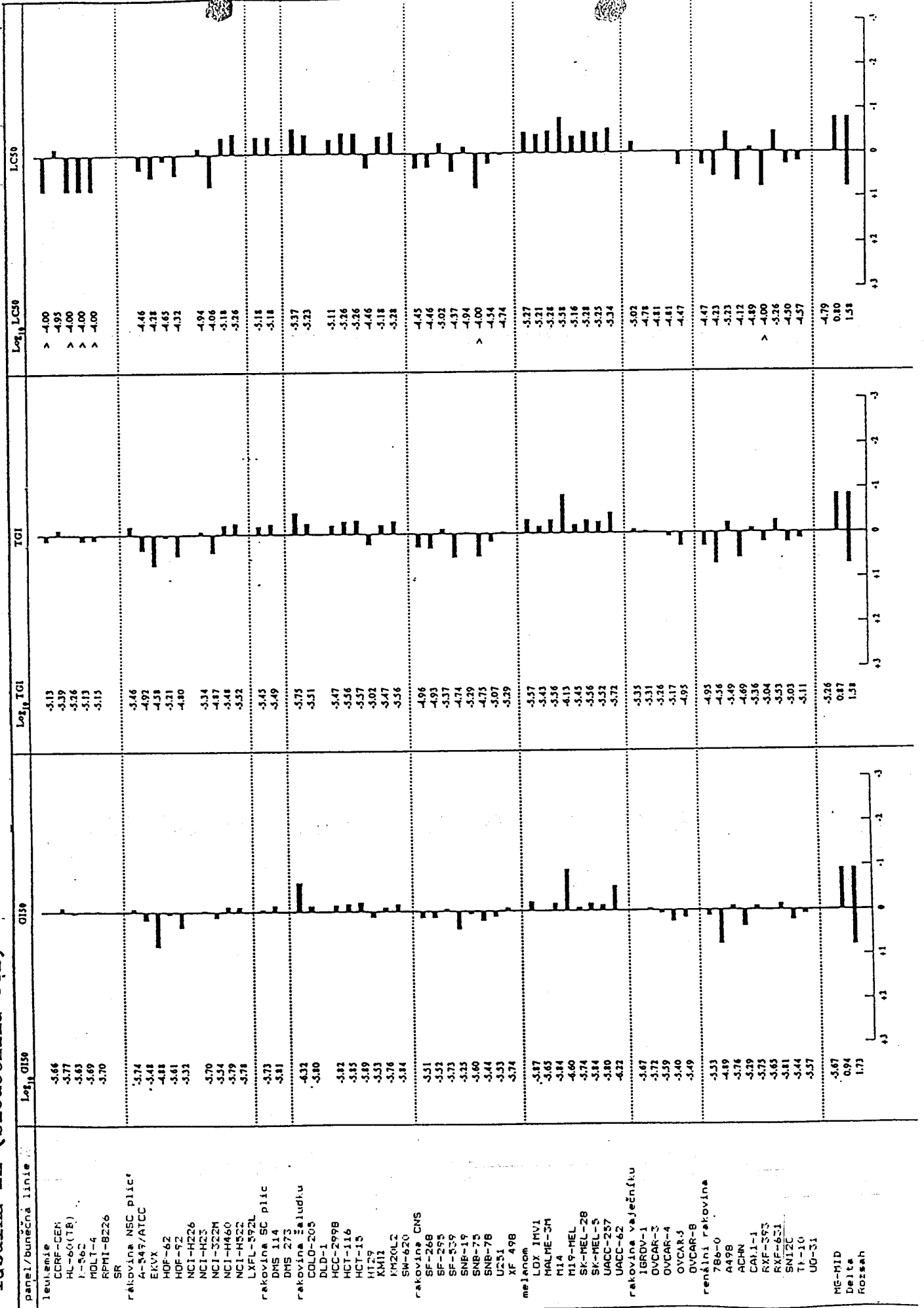
Tabulka VII (sloučenina BCH-674)

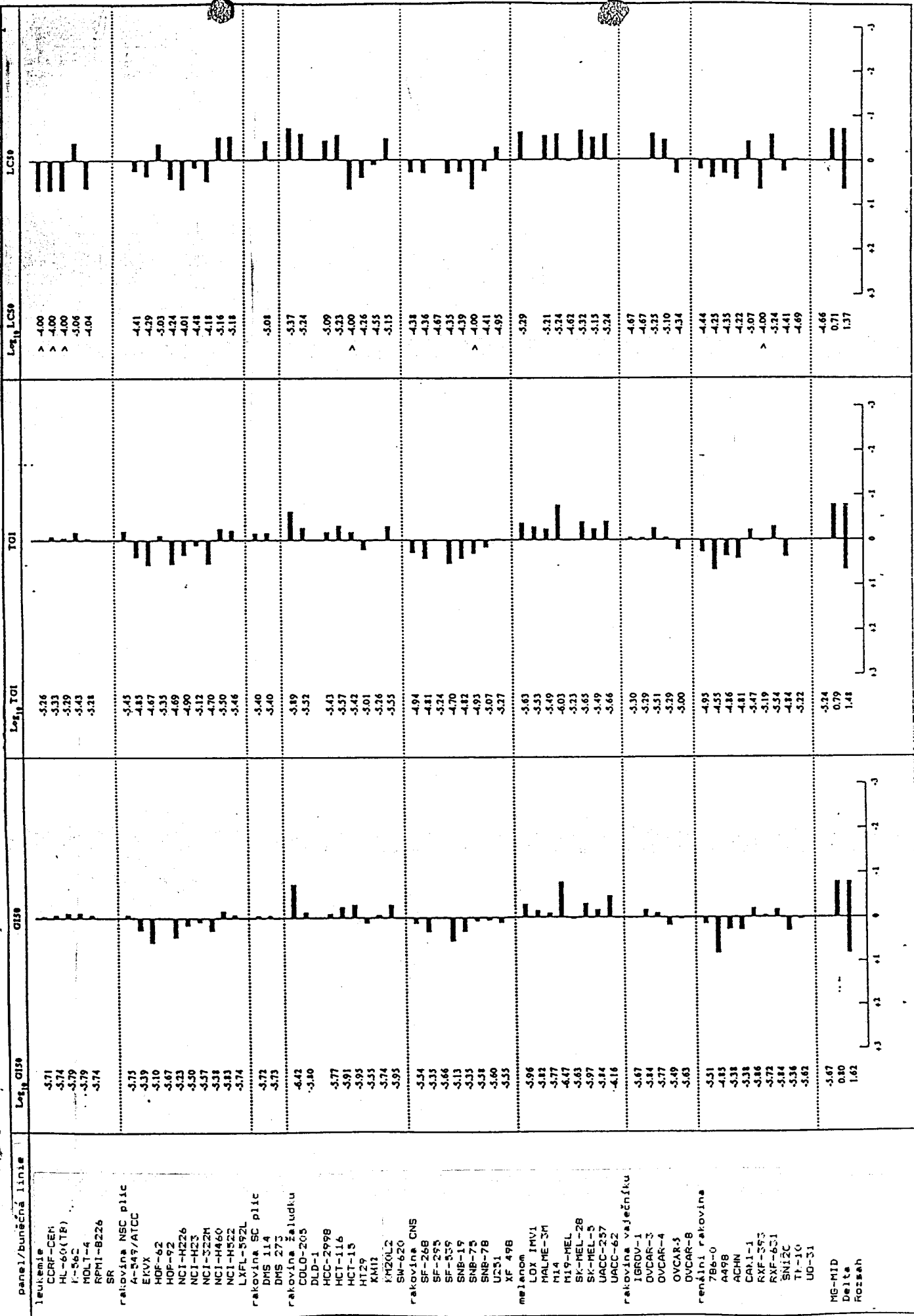
panel/buněčná linie	Log <sub>10</sub> G150	G150	Log <sub>10</sub> TGI	TGI	Log <sub>10</sub> LC50	LC50
leukémie						
CCRF-CEN	-4.97		4.44		> -4.00	
HL-601E1	-4.89		4.34		> -4.00	
1-S62	-5.18		4.55		> -4.00	
MOL7-4	-5.21		4.57		> -4.00	
KFNI-B226						
SF-W3U						
ralovina NSC plíc						
A-549/ATCC	-4.84		4.49		-4.15	
EVX	-4.74		4.42		-4.10	
HDF-18	-4.77		4.50		-4.22	
HDF-62	-5.55		4.80		-4.29	
HDF-92	-4.85		4.51		-4.17	
NCI-H226	-4.76		4.38		> -4.00	
NCI-H23	-4.81		4.48		-4.15	
NCI-H460	> -5.00		> -5.00		> -5.00	
NCI-H522	-4.93		4.59		-4.24	
LXFL-52ZL						
ralovina SC plíc						
DMS 114	-5.02		4.40		> -4.00	
DMS 273	-4.74		4.40		-4.05	
ralovina žaludku						
COLO-205	-4.64		4.18		> -4.00	
DLD-1	-4.89		4.54		-4.20	
HCC-T998	-4.80		4.42		-4.03	
HCT-116	-4.85		4.39		> -4.00	
HCT-15	-5.59		5.12		-4.43	
H129	-4.60		4.08		> -4.00	
KH12	-4.77		4.44		-4.12	
KM20L2	-4.78		4.47		-4.16	
SW-620						
ralovina CNS						
SF-268	-4.89		4.50		-4.11	
SF-265	-4.80		4.47		-4.15	
SF-509	-4.75		4.49		-4.23	
SNE-19	> -5.00		> -5.00		> -5.00	
SNE-75	-4.85		4.63		-4.28	
SNE-78	-4.92		4.50		-4.15	
U-251	-4.82		4.61		-4.29	
XF 498						
melanom						
LOX IMV1	-5.03		4.54		-4.07	
MALME-3M	-4.76		4.47		-4.19	
M14	-4.84		4.47		-4.09	
M19-MEL	-4.76		4.31		> -4.00	
SK-MEL-2	-4.84		4.50		-4.17	
SK-MEL-28	-4.82		4.47		-4.12	
SI-MEL-5	-4.65		4.51		-4.17	
UACC-257	-5.10		4.58		-4.12	
UACC-62	-4.69		4.19		> -4.00	
ralovina vaječniku						
IGROV-1	-4.76		4.29		> -4.00	
OVCAR-2	-4.73		4.37		-4.02	
OVCAR-4	-4.99		4.64		-4.30	
OVCAR-5	-4.80		4.53		-4.25	
OVCAR-8	-4.78		4.39		-4.00	
SI-OV-2	-4.71		4.41		-4.10	
renální ralovina						
786-0	-4.82		4.55		-4.27	
ACHN	-4.86		4.57		-4.29	
CA11-1	-5.27		4.72		-4.29	
EXP-545	-5.43		4.76		-4.33	
EXP-621	-4.86		4.41		> -4.00	
SW12C	-4.81		4.49		-4.18	
T1-10	-4.87		4.57		-4.27	
UO-31	-5.45		4.81		-4.35	
MS-NID	-4.91		4.52		-4.17	
Meite	0.68		0.61		0.26	
Roisah	0.99		1.04		0.43	

Tabulka VIII (sloučenina 675)

panel/buněčná linie	Log <sub>10</sub> G150	Log <sub>10</sub> TGI	TGI	Log <sub>10</sub> LCS0	LCS0
leučenie					
COF-CEM	-5.45	-4.82		> -4.00	
HL-60(TE)	-5.41	-4.62		> -4.00	
I-552	-5.56	-5.26		> -5.00	
MOLT-4	-5.69				
RPMI-8226					
SP-WJU					
rakovina RSC plic					
A-549	-4.81	-4.48		-4.15	
EKVX	-4.79	-4.46		-4.13	
HOP-18	-4.79	-4.53		-4.26	
HOP-62					
HOP-92	-5.52	-5.11		> -5.00	
NCI-H226	-4.73	-4.43		-4.13	
NCI-H23	-4.78	-4.39		> -4.00	
NCI-H25	-4.89	-4.59		-4.30	
NCI-H322M	-4.99	-4.61		-4.25	
NCI-H460	-5.67	-5.32		-4.79	
NCI-H522	-5.34	-4.78		-4.37	
LXFL-592L					
rakovina SC plic					
DMS 114	-5.35	-4.73		-4.17	
DMS 273	-4.92	-4.58		-4.24	
rakovina žaludku					
COLO-205	-4.95	-4.51		-4.07	
DLJ-1	-5.21	-4.63		-4.10	
HCC-2998	-5.59	-5.18		-4.44	
HCT-116	-5.20	-4.58		-4.02	
HCT-15	-4.82	-4.37		> -4.00	
HT-25	-4.92	-4.29		> -4.00	
KM-12	-4.88	-4.55		-4.31	
KM-20L2	-4.88	-4.54		-4.14	
SW-620	-4.94				
rakovina CNS					
SF-268	-4.99	-4.52		-4.05	
SF-295	-4.84	-4.52		-4.20	
SF-539	-4.85	-4.57		-4.28	
SNB-19	> -5.00	> -5.00		> -5.00	
SNB-75	-5.42	-4.83		-4.38	
SNB-78	-4.91	-4.49		-4.06	
U-251	-4.87	-4.58		-4.39	
U-251	-4.93	-4.59		-4.24	
melanom					
LOX-JHVI	-3.41	-4.76		> -4.00	
MLME-3H	-5.15	-4.68		-4.28	
M14	-5.00	-4.64		-4.28	
M19-MEL	-5.48	-4.86		-4.06	
SK-MEL-2	-5.32	-4.76		-4.24	
SK-MEL-2B	-5.16	-4.67		-4.17	
SK-MEL-5					
UACC-237	-4.81	-4.47		-4.14	
UACC-62	-5.54	-4.93		> -4.00	
rakovina vaječniku					
IGROV-1	-5.10	-4.34		-4.04	
OVCAR-3	-5.49	-4.82		-4.32	
OVCAR-4	-5.40	-4.84		-4.40	
OVCAR-5	-4.78	-4.52		-4.26	
OVCAR-8	-4.85	-4.40		> -4.00	
SI-OV-5	-4.82	-4.51		-4.20	
renální rakovina					
A-498	-4.84	-4.32		-4.21	
ACHN	-4.91	-4.61		-4.30	
CAKI-1	-4.84	-4.55		-4.27	
RXF-593 L	-5.65	-5.04		-4.42	
RXF-651	-4.98	-4.53		-4.08	
SN12C	-4.89	-4.53		-4.17	
TK-10	-4.78	-4.49		-4.21	
UO-51	-5.42	-4.76		-4.37	
MG-MID	-5.10	-4.67		-4.24	
Delta	0.58	0.65		0.55	
Rorsah	0.96	1.03		0.79	

Tabulka IX (sloučenina 68I)

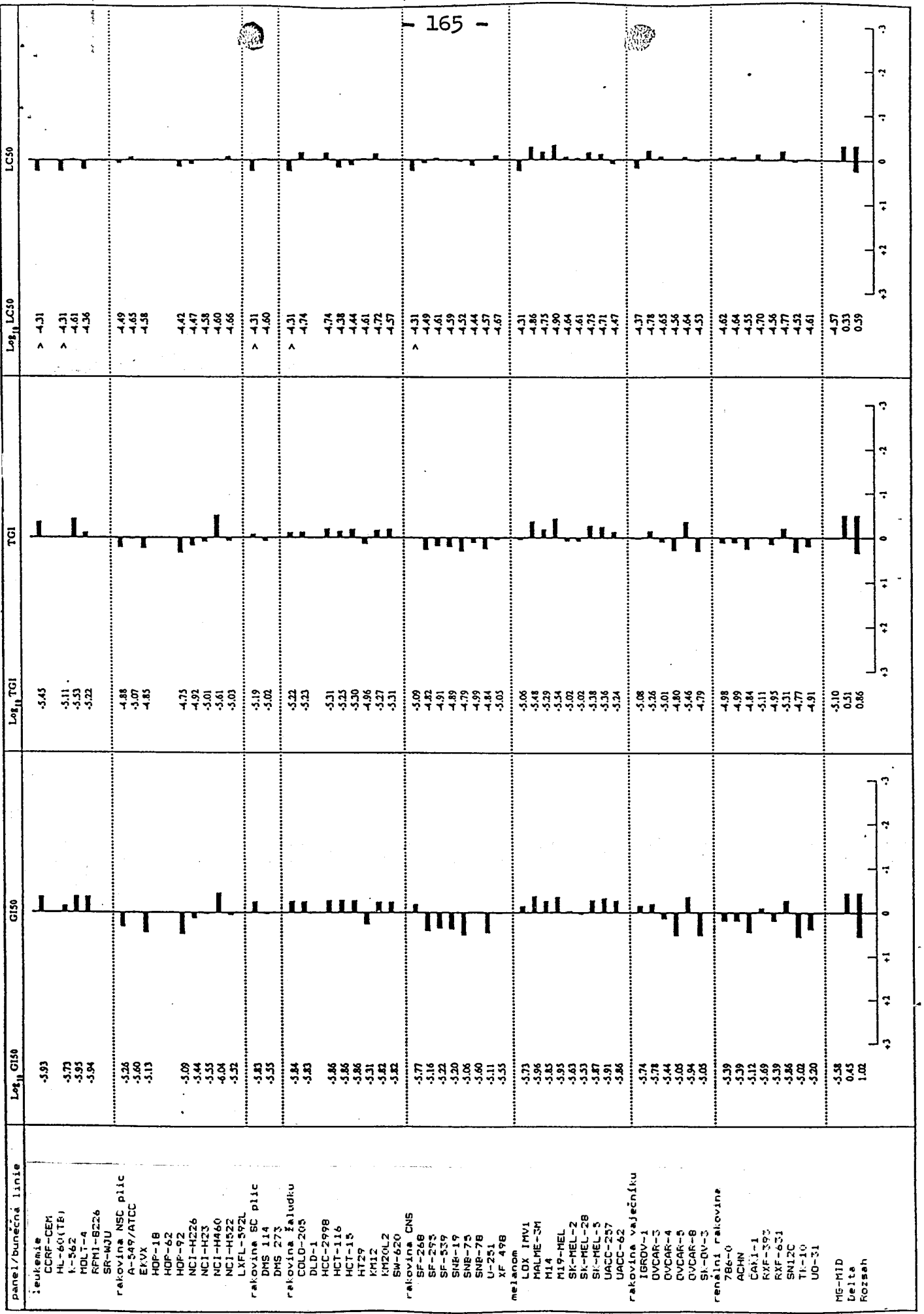




Tabulka XI (sloučenina BCH-689)

panel/buněčná linie	Log <sub>10</sub> OIS9	OIS9	Log <sub>10</sub> TOI	TOI	Log <sub>10</sub> LCS9	LCS9
leukemie						
CCR6-CEM	-4.77		-4.24		> -4.18	
HL-60(TB)	-4.84		-4.49		> -4.18	
I-562	-4.80		-4.30		> -4.18	
MOLT-4	-4.78		> -4.18		> -4.18	
RPMI-8226	-4.86		-4.24			
SR						
rakovina NSC plíc						
A-549/ATCC	-4.82		-4.45		> -4.18	
EKVX	-4.73		-4.21		> -4.18	
HOF-62	-4.99		-4.68		-4.38	
HOF-92	-4.81		-4.60		-4.39	
NCI-H226	-4.93		-4.65		-4.37	
NCI-H23						
NCI-H23	-4.63		> -4.18		> -4.18	
NCI-S22M	-4.91		-4.58		-4.26	
NCI-H460	-5.03		-4.74		-4.45	
NCI-H522	-4.98		-4.71		-4.44	
LXFL-592L						
rakovina SC plíc						
DMS 114	-4.92		-4.62		-4.32	
DMS 273	-4.96		-4.69		-4.42	
rakovina žaludku						
COLO-205	-5.03		-4.74		-4.46	
DLD-1	-4.95		-4.66		-4.38	
HCC-2998						
HCT-116	-4.94		-4.67		-4.40	
HCT-15	-5.00		-4.72		-4.44	
HT29	-4.87		-4.62		-4.36	
KM12	-4.89		-4.65		-4.41	
KM20L2						
SM-620	-4.96		-4.69		-4.42	
rakovina CNS						
SF-268						
SF-295	-4.94		-4.66		-4.37	
SF-539	-5.02		-4.74		-4.45	
SNB-19	-4.74		> -4.18		> -4.18	
SNB-75	-4.87		-4.59		-4.31	
SNB-78	-4.73		-4.31		> -4.18	
U251	-4.93		-4.67		-4.39	
XF 498	-4.96		-4.69		-4.43	
melanom						
LOX IMV1	-4.93		-4.65		-4.35	
MALME-3M	-4.82		-4.38		-4.34	
M14	-4.94		-4.68		-4.42	
M19-MEL	-4.87		-4.62		-4.38	
SK-MEL-28	-4.84		-4.59		-4.34	
SK-MEL-5	-4.98		-4.72		-4.45	
UACC-257	-4.90		-4.64		-4.38	
UACC-62	-4.88		-4.63		-4.38	
rakovina vaječníku						
IGROV-1	-4.85		-4.56		-4.27	
OVCAR-3	-4.95		-4.64		-4.35	
OVCAR-4	-4.94		-4.67		-4.41	
OVCAR-5						
OVCAR-8	-5.00		-4.73		-4.45	
renální rakovina						
786-0	-4.95		-4.69		-4.44	
A49B	-4.97		-4.57		> -4.18	
ACHN	-4.97		-4.71		-4.44	
CAH-1	-4.97		-4.71		-4.44	
RXF-553	-4.98		-4.71		-4.43	
RXF-621	-4.88		-4.59		> -4.18	
SN12C	-4.97		-4.70		-4.43	
TF-10	-4.89		-4.65		-4.41	
UO-31	-5.01		-4.73		-4.45	
MG-M1D	-4.90		-4.58		-4.34	
Delta	0.13		0.16		0.12	
Rozesh	0.40		0.56		0.28	

Tabuľka XII (sloučenina BCH-6(72))



### Příklad 17

#### Testy heteroantracyklinonů klonováním in vitro

V tabulkách XIII a XIV jsou souhrnně uvedeny průměrné hodnoty  $GI_{50}$  a  $LC_{50}$  získané při aplikaci různých heteroantracyklinonů na skupiny buněčných linií podle typu rakoviny. Původní výsledky pro tyto sloučeniny, které byly získány v NCI (Bethesda, Maryland, USA), jsou uvedeny v tabulkách XV až XXII. V tomto příkladu byl použit stejný postup jako u sloučeniny BCH-242 v příkladu 15.

Nejzajímavější je všimnout si, že některé heteroantracyklinony (BCH-651, BCH-657, BCH-660) uvedené v tabulkách XIII a XIV vykazují silné antiproliferační ( $GI_{50}$ ) a potenciální cytotoxické ( $LC_{50}$ ) účinnosti. V případě BCH-657 a BCH-660 je střední potence  $LC_{50}$  u pevných nádorů podobná tomu, co bylo pozorováno pro DNM a ADR. Stejný trend pozorovaný u heteroantracyklinů z příkladu 16, kdy je antileukemická účinnost potlačena, se opakuje u heteroantracyklinonů z tohoto příkladu. Tento aspekt může být příznivý při klinickém použití heteroantracyklinonů při chemoterapii pevných nádorů.

Sloučenina BCH-687, která nemá žádné benzylové substituenty, má významnou antiproliferační ( $GI_{50}$ ) a cytotoxickou ( $LC_{50}$ ) účinnost na pevné nádory. To je neočekávané, protože známé antracyklinony, kterým chybí benzylové substituenty, normálně nevykazují protirakovinovou účinnost.

Tabulka XIII  
Průměrné  $\text{LOG}_{10}\text{GI}_{50}$  buněčných linií

BCH č.	leukemie	NSC plic	SC plic	žaludku	CNS
DNM	-7,25±0,10	-7,04±0,23	-7,14±0,01	-6,82±0,31	-7,04±0,15
ADR	-7,51±0,52	-7,33±0,76	-7,27±0,12	-6,61±0,35	-7,07±0,26
650	-4,21±0,16 (3R)	> -4,00	> -4,00	> -4,00	-4,34±0,15 (1R) <sup>+</sup>
651	-5,48±0,06	-5,11±0,33	-5,56±0,09	-5,47±0,12	-5,00±0,25
653	-4,80±0,40	-4,35±0,20 (3R)	-4,54±0,06	-4,45±0,12 (1R)	-4,30±0,17 (1R)
657	-6,36±0,06	-5,95±0,36	-5,90±0,26	-6,10±0,30	-5,73±0,14
658	> -4,00	> -4,00	> -4,00	-4,21±0,10 (4R)	-4,33±0,16
660	-6,50±0,08	-6,01±0,55 (1R)	-6,00±0,28	-6,21±0,25	-6,02±0,24
687	-4,91±0,12	-4,81±0,35	-5,09±0,25	-4,95±0,28	-4,59±0,16
688	-4,44±0,21	> -4,00	> -4,00	> -4,00	-4,27±0,14 (3R)

Tabulka XIII (pokračování)

BCH č.	melanom	vaječníku	renální	střední potence v pevných nádorech
DNM	-6,95±0,21	-6,86±0,18	-6,79±0,47	-6,95±0,22
ADR	-6,92±0,26	-6,55±0,19	-6,74±0,41	-6,93±0,29
650	> -4,00	> -4,00	-4,28±0,20 (4R)	-4,28±0,05
651	-5,56±0,13	-5,23±0,12	-5,00±0,27	-5,28±0,23
653	-4,48±0,16	-4,42±0,23	-4,24±0,22 (3R)	-4,40±0,10
657	-5,87±0,22	-5,77±0,22	-5,88±0,25	-5,89±0,11
658	> -4,00	> -4,00	-4,33±0,17 (4R)	-4,29±0,06
660	-6,02±0,28	-6,02±0,24	-6,04±0,34	-6,05±0,57
687	-5,05±0,27	-4,94±0,37	-4,69±0,23	-4,87±0,17
688	> -4,00	-4,12±0,01 (2R)	> -4,00	-4,28±0,13

+ znamená počet buněčných linií, které vzdorují cytotoxicitě sloučeniny ( $\text{LOG}_{10}\text{GI}_{50}$  je větší než  $-4,00$ )

Tabulka XIV  
Průměrné  $\text{LOG}_{10}\text{LC}_{50}$  buněčných linií

BCH č.	leukemie	NSC plic	SC plic	žaludku	CNS
DNM	$-4,30 \pm 0,36$	$-5,07 \pm 0,37$	$-5,58 \pm 0,09$	$-4,83 \pm 0,37$	$-5,08 \pm 0,42$
ADR	$-4,76 \pm 0,10$	$-5,01 \pm 0,26$	$-5,39 \pm 0,18$	$-4,86 \pm 0,27$	$-5,03 \pm 0,35$
650	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$
651	$> -4,00$	$-4,30 \pm 0,36$ (3R) <sup>+</sup>	$-4,21 \pm 0,01$	$-4,38 \pm 0,11$ (2R)	$-4,19 \pm 0,10$
653	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$
657	$> -4,00$	$-4,94 \pm 0,31$ (4R)	$> -4,00$	$-4,87 \pm 0,43$ (6R)	$-4,88 \pm 0,36$ (2R)
658	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$
660	$> -4,00$	$-4,71 \pm 0,43$ (2R)	$> -4,00$	$> -4,00$	$-4,80 \pm 0,45$
687	$> -4,00$	$> -4,23 \pm 0,07$	$> -4,18$	$-4,25 \pm 0,09$	$> -4,15$
688 <sup>+</sup>	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$

Tabulka XIV (pokračování)

BCH č.	melanom	vaječníku	renální	střední potence v pevných nádorech
DNM	$-5,64 \pm 0,17$	$-4,78 \pm 0,20$	$-4,78 \pm 0,46$	$-5,11 \pm 0,34$
ADR	$-5,56 \pm 0,29$	$-4,14 \pm 0,05$	$-4,87 \pm 0,38$	$-5,07 \pm 0,28$
650	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$>> -4,00$
651	$-4,46 \pm 0,23$	$-4,33 \pm 0,04$ (1R)	$-4,26 \pm 0,10$	$-4,30 \pm 0,09$
653	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$
657	$-4,88 \pm 0,29$ (4R)	$-4,76 \pm 0,39$ (1R)	$-4,92 \pm 0,49$	$-4,88 \pm 0,66$
658	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$	$> -4,00$
660	$-4,98 \pm 0,42$ (3R)	$-5,18 \pm 0,08$ (1R)	$-5,10 \pm 0,40$	$-4,95 \pm 0,18$

Tabulka XVI (pokračování)

BCH č.	melanom	vaječníku	renální	střední potence v pevných nádorech
687	-4,28±0,09 (1R)	-4,15±0,11 (2R)	> -4,21	-4,21±0,05
688	> -4,00	> -4,00	> -4,00	> -4,00

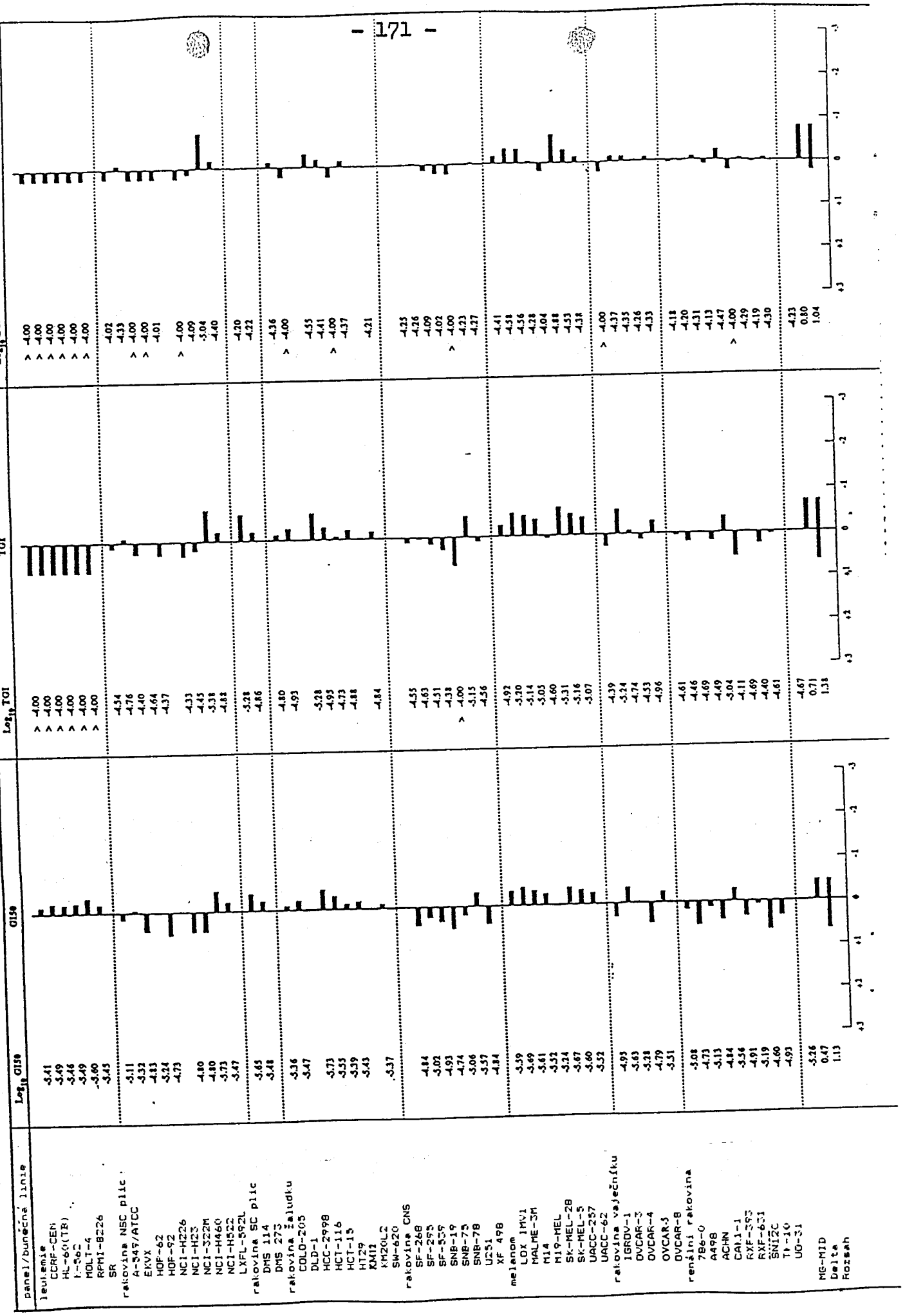
+ znamená počet buněčných linií, které vzdorují cytotoxicitě sloučeniny ( $\text{LOG}_{10}\text{LC}_{50}$  je menší než -4,00)

Všechny následující tabulky XV až XXII byly sestaveny v Národním ústavu pro rakovinu v rámci programu vývoje terapeutik. Ve všech těchto tabulkách byly použity molární jednotky. Testy v tabulkách XV až XXII byly prováděny v období od 22. října 1990 do 18. prosince 1990. Výsledky byly vyhodnoceny v období od 26. listopadu 1990 do 1. března 1991. V závorce za uvedením čísla tabulky jsou uvedena čísla sloučenin, kterých se týkají výsledky v dané tabulce, například výsledky v tabulce XV se týkají sloučeniny číslo BCH-650.

Tabulka XV (sloučenina BCH-650)

panel/bunečná linie	Log <sub>10</sub> G158	Log <sub>10</sub> TOI	TOI	Log <sub>10</sub> LC50	LC50
leuhamie	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
CCRF-CEA	> -4.13	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
HL-60(TB)	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
F-562	> -4.07	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
MOLT-4	> -4.44	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
RPMI-8226	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SR	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
rakovina NSC pllc	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
A-547/ATCC	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
EKVX	> -4.33	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
HOF-62	> -4.31	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
HOF-92	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
NCI-H226	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
NCI-H23	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
NCI-322M	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
NCI-HA60	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
NCI-H522	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
LXF-592L	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
rakovina SC pllc	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
DMS 114	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
DMS 273	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
rakovina žaludku	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
COLO-205	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
DLD-1	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
HCC-2998	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
HCT-116	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
HCT-15	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
HT29	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
KM12	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
KM20L2	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SW-620	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
rakovina CNS	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SF-268	> -4.03	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SF-255	> -4.31	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SF-335	> -4.48	> -4.07	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SNB-19	> -4.39	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SNB-75	> -4.47	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SNB-78	> -4.36	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
U251	> -4.06	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
XF 498	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
melanom	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
LOX IMV1	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
MALME-3M	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
M14	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
M19-MEL	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SK-MEL-28	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SK-MEL-5	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
UACC-257	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
UACC-62	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
rakovina vaječniku	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
IGROV-1	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
OVCAR-3	> -4.31	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
OVCAR-4	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
OVCAR-5	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
OVCAR-6	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
OVCAR-7	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
OVCAR-8	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
renální rakovina	> -4.03	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
786-0	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
A498	> -4.39	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
ACHN	> -4.55	> -4.07	> -4.00	> -4.00	> -4.00
CAH-1	> -4.09	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
RXF-395	> -4.46	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
RXF-601	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
SN12C	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
TK-10	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
UO-31	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00	> -4.00
MG-M1D	-4.10	-4.00	-4.00	-4.00	-4.00
Delta	0.45	0.07	0.07	0.00	0.00
Rozsah	0.55	0.07	0.07	0.00	0.00

Tabulka XVI (sloučenina BCH-651)



Tabulka XVII (sloučenina BCH-653)

panel/buněčná linie	Log <sub>10</sub> OIS*	OIS*	Log <sub>10</sub> TGI	TGI	Log <sub>10</sub> LCS9	LCS9
leukemie						
CCRF-CEM	-4.93		-4.37		> -4.00	> -4.00
HL-60(TB)	-4.93		-4.40		> -4.00	> -4.00
F-362	-4.81		-4.36		> -4.00	> -4.00
MOLT-4	-4.68		-4.23		> -4.00	> -4.00
RFMI-8226	-4.77		-4.21		> -4.00	> -4.00
SR	-4.66		-4.20		> -4.00	> -4.00
rakovina NSC plicí						
A-545/ATCC	-4.06		> -4.00		> -4.00	> -4.00
EKVX	-4.37		> -4.00		> -4.00	> -4.00
HOF-62	> -4.00		> -4.00		> -4.00	> -4.00
HOF-92	-4.24		> -4.00		> -4.00	> -4.00
NCI-H226	> -4.00		> -4.00		> -4.00	> -4.00
NCI-H23	-4.40		> -4.00		> -4.00	> -4.00
NCI-322H	> -4.00		> -4.00		> -4.00	> -4.00
NCI-H460	-4.73		-4.20		> -4.00	> -4.00
NCI-H522	-4.73		> -4.00		> -4.00	> -4.00
LXFL-592L	-4.39		> -4.00		> -4.00	> -4.00
rakovina SC plicí						
DMS 114	-4.60		-4.23		> -4.00	> -4.00
DMS 273	-4.48		> -4.00		> -4.00	> -4.00
rakovina žaludku						
COLO-205	-4.39		> -4.00		> -4.00	> -4.00
DLD-1	-4.58		-4.09		> -4.00	> -4.00
HCC-2998	-4.57		> -4.00		> -4.00	> -4.00
HCT-116	-4.56		> -4.00		> -4.00	> -4.00
HCT-15	-4.27		> -4.00		> -4.00	> -4.00
H129	> -4.00		> -4.00		> -4.00	> -4.00
KM20L2	-4.35		> -4.00		> -4.00	> -4.00
SW-620	-4.35		> -4.00		> -4.00	> -4.00
rakovina CNS						
SF-268	-4.09		> -4.00		> -4.00	> -4.00
SF-295	-4.41		> -4.00		> -4.00	> -4.00
SF-339	-4.21		> -4.00		> -4.00	> -4.00
SNB-19	-4.08		> -4.00		> -4.00	> -4.00
SNB-75	-4.45		> -4.00		> -4.00	> -4.00
SNB-78	-4.51		> -4.00		> -4.00	> -4.00
U251	> -4.00		> -4.00		> -4.00	> -4.00
XF 498	> -4.00		> -4.00		> -4.00	> -4.00
melanom						
LOX IMVI	-4.60		> -4.00		> -4.00	> -4.00
MALME-3M	-4.30		> -4.00		> -4.00	> -4.00
M14	-4.29		> -4.00		> -4.00	> -4.00
M19-MEL	-4.52		> -4.00		> -4.00	> -4.00
SK-MEL-28	-4.33		> -4.00		> -4.00	> -4.00
SK-MEL-5	-4.39		> -4.00		> -4.00	> -4.00
UACC-247	-4.63		-4.21		> -4.00	> -4.00
UACC-62	-4.74		-4.29		> -4.00	> -4.00
rakovina vaječníku						
IGROV-1	-4.04		> -4.00		> -4.00	> -4.00
OVCAR-3	-4.64		-4.23		> -4.00	> -4.00
OVCAR-4	-4.49		> -4.00		> -4.00	> -4.00
OVCAR-8	-4.51		> -4.00		> -4.00	> -4.00
renální rakovina						
786-0	-4.03		> -4.00		> -4.00	> -4.00
A498	> -4.00		> -4.00		> -4.00	> -4.00
ACHN	-4.49		> -4.00		> -4.00	> -4.00
CAH1-1	> -4.00		> -4.00		> -4.00	> -4.00
RXF-393	-4.50		-4.05		> -4.00	> -4.00
RXF-621	-4.37		> -4.00		> -4.00	> -4.00
SN12C	> -4.00		> -4.00		> -4.00	> -4.00
T1-10	-4.01		> -4.00		> -4.00	> -4.00
UO-31	-4.03		> -4.00		> -4.00	> -4.00
MG-MID	-4.37		-4.06		> -4.00	> -4.00
Delta	0.56		0.34		0.00	0.00
Rozsah	0.93		0.40		0.00	0.00

Tabulka XVIII (sloučenina BCH-658)

Panel/buněčná linie	Log <sub>10</sub> G150	G150	Log <sub>10</sub> TGI	TGI	Log <sub>10</sub> LC50	LC50
Leukemie						
CCFE-CEM	-6.38		-5.56		> -4.00	
HL-60(TE)	-6.27		-5.40		> -4.00	
I-552	-6.35		-5.53		> -4.00	
NOLT-4	-6.45		-5.67		> -4.00	
KPMJ-B226						
SR-WJU						
rakovina NSC plic						
A-549	-5.59		-5.09		-4.41	
ENVX	-5.62		-5.26		> -4.00	
HOP-18	-5.81		-5.50		-5.19	
HOP-62						
HOP-92						
NCI-H226	-6.55		> -6.00		> -6.00	
NCI-H226	-5.89		-5.32		> -4.00	
NCI-H23	-5.89		-5.45		> -4.00	
NCI-H522H	-5.85		-5.41		> -4.00	
NCI-H522H	-5.68		-5.34		> -4.00	
NCI-H460	-6.62		-6.12		-5.30	
NCI-H522	-6.23		-5.71		-5.30	
LXFL-592L						
rakovina SC plic						
DMS 114	-6.15		-5.49		> -4.00	
DMS 273	-5.64		-5.27		> -5.00	
DMS 273						
rakovina žaludku						
COLO-205	-6.10		-5.35		> -4.00	
COLO-205	-6.10		-5.44		-4.44	
DLD-1						
HCC-2998	-6.49		-5.92		-5.30	
HCT-116	-6.43		-5.48		> -4.00	
HCT-15	-5.79		-5.05		> -4.00	
HT-29	-5.55		-4.78		> -4.00	
HN-12	-6.32		-5.63		> -4.00	
KM-20L2	-6.02		-5.17		> -4.00	
SW-620						
rakovina CNS						
SF-248	-5.87		-5.39		> -5.00	
SF-298	-5.44		-4.98		-4.28	
SF-337	-5.78		-5.50		-5.22	
SNB-19	-5.83		-5.28		-4.54	
SNB-75	-5.82		-5.52		-5.22	
SNB-78	-5.61		-5.14		> -4.00	
U-251	-5.86		-5.49		-5.13	
XF 498	-5.62		-5.29		-4.88	
melanom						
LOX-INV1	-5.79		-5.30		-4.37	
NALME-3H	-5.69		-5.35		-5.01	
M14	-5.52		-5.49		-5.05	
M19-MEL	-6.30		-5.53		> -4.00	
SK-MEL-2	-5.76		-5.42		-5.08	
SK-MEL-2B	-6.12		-4.96		> -4.00	
SK-MEL-5						
SK-MEL-5	-5.63		-5.19		> -4.00	
UACC-257	-5.73		-5.15		> -4.00	
UACC-62						
rakovina vaječniku						
IGROV-1	-5.92		-5.39		-4.29	
OVCAR-3	-5.85		-5.37		-4.72	
OVCAR-4	-5.79		-5.52		-5.25	
OVCAR-5	-5.74		-5.45		-5.15	
OVCAR-5	-6.01		-5.36		> -4.00	
OVCAR-6	-5.31		-4.77		-4.37	
SI-OV-3						
renální rakovina						
A-408	-5.75		-5.39		-5.03	
ACHN	-5.92		-5.60		-5.28	
ACHN	-5.50		-4.97		-4.29	
CAKI-1	-6.41		-5.87		-5.43	
RXF-383 L	-5.84		-5.16		> -4.00	
RXF-621	-5.92		-5.49		-5.06	
SN12C	-5.67		-5.34		-5.01	
TK-10	-6.00		-5.65		-5.31	
UD-31						
MG-MID	-5.93		-5.39		-4.58	
Delta	0.70		0.73		0.85	
Rossah	1.32		1.35		1.43	

Tabulka XIX (sloučenina BCH-658)

panel/buněčná linie	Log <sub>10</sub> U150	U150	Log <sub>10</sub> TGI	TGI	Log <sub>10</sub> LC50	LC50
leukemie						
CCR6-CEM	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
HL-60(TB)	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
K-562	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
MOLT-4	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
RFMI-8226	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
SR-WJU	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
rakovina NSC plíc						
A-549/ATCC	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
EKVX	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
HOP-18	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
HOP-62	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
HOP-92	-4.70		-1.16		> -4.00	
NCI-H226	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
NCI-H23	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
NCI-H460	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
NCI-H522	-4.52		> -4.00		> -4.00	
LXFL-592L	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
rakovina SC plíc						
DNS 114	-4.53		> -4.00		> -4.00	
DNS 273	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
rakovina žaludku						
COLO-205	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
DLD-1	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
HCC-2998	-4.15		> -4.00		> -4.00	
HCT-116	4.07		> -4.00		> -4.00	
HCT-15	4.32		> -4.00		> -4.00	
HT29	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
KM12	4.30		> -4.00		> -4.00	
KMZOL2	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
SW-620	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
rakovina CNS						
SF-248	4.33		> -4.00		> -4.00	
SF-295	4.33		> -4.00		> -4.00	
SF-339	4.41		> -4.00		> -4.00	
SNB-19	4.31		> -4.00		> -4.00	
SNB-75	4.68		4.34		> -4.00	
SNB-78	4.11		> -4.00		> -4.00	
U-251	4.32		> -4.00		> -4.00	
XF 498	4.34		> -4.00		> -4.00	
melanom						
LX IMV1	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
MALME-3H	4.28		> -4.00		> -4.00	
M14	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
M19-MEL	4.51		> -4.00		> -4.00	
SK-MEL-2	4.06		> -4.00		> -4.00	
SK-MEL-2B	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
SK-MEL-5	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
UACC-257	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
UACC-62	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
rakovina vaječníku						
IGROV-1	4.01		> -4.00		> -4.00	
DVCAR-3	4.67		> -4.00		> -4.00	
DVCAR-4	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
DVCAR-5	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
DVCAR-8	4.08		> -4.00		> -4.00	
SI-OV-3	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
renální rakovine						
786b-0	4.82		> -4.00		> -4.00	
ACHN	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
CAKI-1	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
RXF-395	4.54		4.02		> -4.00	
RXF-651	4.24		> -4.00		> -4.00	
SN12C	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
TK-10	4.10		> -4.00		> -4.00	
UD-31	> -4.00		> -4.00		> -4.00	
MG-MID	4.15		4.01		> -4.00	
Delta	0.54		0.33		0.00	
Roiesh	0.70		0.34		0.00	

# Tablulka XX (sloučenina BCH-660)

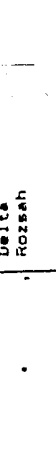
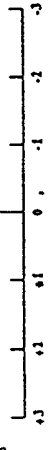
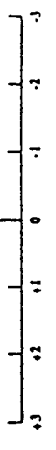
panel/bunecna linie	Log <sub>10</sub> O150	O150	Log <sub>10</sub> T01	T01	Log <sub>10</sub> LC50	LC50
<b>Leukemie</b>						
CCRF-CEM	-6.31		-5.91		> -4.00	
HL-60(1B)	-6.40		-5.70		> -4.00	
HL-602	-6.47		-5.92		-5.10	
NOL1-4	-6.63		-6.20		> -4.00	
RPM1-8226						
SR-WJU						
<b>Rakovina NSC pllc</b>						
A-549/ATCC	-5.69		-5.14		-4.55	
EVVX	-5.71		-5.34		-4.67	
HOP-18	-4.99		4.61		-4.22	
HOP-62	-4.58		-6.02		-5.39	
HOP-92	> -6.00		> -6.00		> -6.00	
NCI-H226	-6.29		-5.67		> -4.00	
NCI-H23	-5.65		-5.25		> -4.00	
NCI-H460	-6.68		-6.21		-5.43	
NCI-H522	-6.48		-6.91		-5.43	
LYFL-592L						
<b>Rakovina SC pllc</b>						
DMS 114	-6.17		-5.58		> -4.00	
DMS 273	-5.72		-5.17		> -4.00	
<b>Rakovina faludku</b>						
COLD-205	-6.20		-5.37		> -4.00	
DLD-1	-6.37		-6.65		> -4.00	
HCC-2998	-6.49		-5.98		-5.46	
HCT-116	-6.47		-5.82		> -4.00	
HCT-15	-5.65		> -4.00		> -4.00	
HT29	-6.12		-5.40		> -4.00	
KM12	-6.13		-5.32		> -4.00	
KM20L2	-6.27		-5.61		> -4.00	
SW-620	-6.16		-5.38		-4.38	
<b>Rakovina CNS</b>						
SF-268	-5.65		-5.03		-4.09	
SF-275	-6.00		-5.67		-5.23	
SF-539	-6.05		-5.30		-4.56	
SNB-19	-6.38		-5.83		-5.33	
SNB-75	-6.22		-5.51		> -4.00	
SNB-78	-5.86		-5.37		> -4.00	
U-251	-5.76		-5.44		-5.13	
XF 498						
<b>melanom</b>						
LOX 1M1	-6.07		-5.49		> -4.00	
MALME-3M	-5.71		-5.39		> -4.00	
M14	-6.15		-5.66		-5.25	
M19-MEL	-6.42		-5.83		-4.39	
SK-MEL-2	-5.67		-5.30		-5.30	
SK-MEL-2B	-6.31		-5.75		> -4.00	
SK-MEL-5	-6.68		-5.27		> -4.00	
SK-MEL-5	-6.19		-5.46		> -4.00	
UACC-62						
<b>Rakovina vajedniku</b>						
IGROV-1	-6.07		-5.54		-5.04	
OVCAR-1	-6.26		-5.67		-5.18	
OVCAR-3	-5.92		-5.61		-5.29	
OVCAR-4	-5.76		-5.49		-5.22	
OVCAR-5	-6.36		-5.61		> -4.00	
OVCAR-8	-5.74		-5.45		-5.15	
SK-OV-3						
<b>renální rakovina</b>						
786-0	-5.98		-5.65		-5.31	
AQHN	-6.23		-5.61		-5.06	
CAH1-1	-4.47		-5.04		-4.25	
KYF-392	-6.33		-6.08		-5.55	
KYF-392	-5.92		-5.55		-5.18	
KAF-831	-6.15		-5.69		-5.31	
SM12C	-5.66		-5.25		-4.70	
TI-10	-6.39		-5.86		-5.40	
UN-31						
<b>MG-MID</b>	-4.09		-5.55		-4.67	
Uelta	0.59		0.66		0.88	
Kozsah	1.69		2.21		1.55	

Tabulka XXI (sloučenina BCH-687)

panel/bunecná linie	Log <sub>10</sub> OIS <sub>0</sub>	OIS <sub>0</sub>	Log <sub>10</sub> TGI	TGI	Log <sub>10</sub> LC50	LC50
leukemie						
CCRF-CEM	-474		> -4.00		> -4.00	
HL-60(TB)	-510		-4.17		> -4.00	
F-362	-487		-4.34		> -4.00	
MOLT-4	-489		-4.36		> -4.00	
RPMI-B226	-493		-4.44		> -4.00	
SR						
rakovina NSC plíc						
A-547/ATCC	-517		> -4.00		> -4.00	
ERVX	-478		-4.51		-4.74	
HOF-62	-432		-4.10		> -4.00	
HOF-92	-444		-4.49		-4.13	
NCI-H226	-419		> -4.00		> -4.00	
NCI-H23						
NCI-322H	-466		> -4.00		> -4.00	
NCI-H460	-472		-4.04		> -4.00	
NCI-H522	-550		-4.78		> -4.00	
LXFL-S92L	-495		-4.63		-4.31	
rakovina SC plíc						
DMS 114	-533		-4.66		> -4.00	
DMS 273	-484		-4.51		-4.18	
rakovina žaludku						
COLO-205	-525		-4.72		-4.32	
DLD-1	-489		-4.52		-4.14	
HCC-2998						
HCT-116	-512		-4.59		-4.13	
HCT-15	-523		-4.70		-4.30	
HT29	-466		-4.18		> -4.00	
KM11	-471		-4.30		> -4.00	
KM20L2	-451		-4.05		> -4.00	
SW-620	-531		-4.72		-4.34	
rakovina CNS						
SF-268	-452		> -4.00		> -4.00	
SF-265	-436		> -4.00		> -4.00	
SF-255	-491		-4.53		-4.15	
SF-535	-455		> -4.00		> -4.00	
SNB-15	-447		-4.12		> -4.00	
SNB-75	-441		> -4.00		> -4.00	
SNB-78	-441		> -4.00		> -4.00	
U251	-474		-4.18		> -4.00	
XF 498						
melanom						
LOX INV1	-494		-4.61		-4.27	
MALME-3H	-419		-4.59		-4.28	
M14	-484		-4.53		-4.21	
M19-HEL	-347		-5.00		-4.36	
SK-MEL-28	-472		-4.18		> -4.00	
SK-MEL-5	-536		-4.77		-4.37	
UACC-257	-532		-4.75		-4.35	
UACC-62	-487		-4.49		-4.11	
rakovina vaječníku						
IGROV-1	-470		-4.35		> -4.00	
OVCAR-3	-535		-5.11		> -4.00	
OVCAR-4	-486		-4.58		-4.29	
OVCAR-5	-448		-4.32		-4.16	
OVCAR-B	-511		-4.53		-4.01	
renální rakovina						
786-0	-461		> -4.00		> -4.00	
A498	-471		-4.33		> -4.00	
ACHN	-531		-4.72		-4.34	
CAKI-1	-451		-4.03		> -4.00	
RXF-553	-473		-4.38		-4.03	
RXF-623	-469		> -4.00		> -4.00	
SNI2C	-484		-4.55		-4.27	
T1-10	-437		-4.02		> -4.00	
UO-51	-452		> -4.00		> -4.00	
MG-MID	-485		-4.37		-4.10	
Deita	0.70		0.74		0.27	
Rožsah	1.36		1.11		0.37	

Tabulka XXII (sloučenina BCH-688)

panel/buněčná linie	Log <sub>10</sub> Q159	Log <sub>10</sub> TGI	TGI	Log <sub>10</sub> LC50	LC50
leukemie					
CCR6-CEN	-4.78	-4.28		> -4.00	
HL-60(TB)	-4.60	> -4.00		> -4.00	
F-362	-4.32	> -4.00		> -4.00	
HOLT-4	-4.25	> -4.00		> -4.00	
RPMI-8226	-4.26	> -4.00		> -4.00	
SR					
rakovina NSC plic					
A-549/ATCC	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
ELVX	-4.42	> -4.00		> -4.00	
HOF-82	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
HOF-92	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
NCI-H226	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
NCI-H23	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
NCI-322M	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
NCI-H460	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
NCI-H522	-4.56	> -4.00		> -4.00	
LFL-592L	-4.08	> -4.00		> -4.00	
rakovina SC plic					
DMS 114	-4.07	> -4.00		> -4.00	
DMS 273	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
rakovina žaludku					
COLO-205	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
DLD-1	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
HCC-2998	-4.11	> -4.00		> -4.00	
HCT-116	-4.17	> -4.00		> -4.00	
HCT-15	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
HT29	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
KM12	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
FM20L2	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
SW-620	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
rakovina CNS					
SF-268	-4.03	> -4.00		> -4.00	
SF-295	-4.37	> -4.00		> -4.00	
SF-555	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
SNB-19	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
SNB-75	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
SNB-78	-4.37	> -4.00		> -4.00	
U251	-4.31	> -4.00		> -4.00	
XF 498	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
melanom					
LOX INV1	-4.25	> -4.00		> -4.00	
MALME-3M	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
M14	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
M19-MEL	-4.30	> -4.00		> -4.00	
SK-MEL-28	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
SK-MEL-5	-4.07	> -4.00		> -4.00	
UACC-257	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
UACC-62	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
rakovina vaječniku					
IGROV-1	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
OVCAR-3	-4.11	> -4.00		> -4.00	
OVCAR-4	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
OVCAR-5	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
OVCAR-8	-4.12	> -4.00		> -4.00	
renální rakovina					
786-0	-4.23	> -4.00		> -4.00	
A498	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
ACHN	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
CAH1-1	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
KXF-393	-4.14	> -4.00		> -4.00	
KXF-651	-4.21	> -4.00		> -4.00	
SNI2C	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
TF-10	> -4.00	> -4.00		> -4.00	
UG-51	-4.02	> -4.00		> -4.00	
MS-MID	-4.12	-4.01		-4.00	
Delta	0.66	0.28		0.00	
Rozsah	0.78	0.28		0.00	



### Příklad 18

In vitro účinnost heteroantracyklinonů na buněčné linie, které vykazují resistenci na více léčiv (MDR)

Protirakovinová účinnost heteroantracyklinonů a heteroantracyklinů podle tohoto vynálezu byla potvrzena druhým nezávislým testem. Tato biologická studie byla provedena v Onkologickém oddělení lékařské fakulty na McGillově univerzitě v Montrealu v Kanadě. Tato studie zahrnovala použití buněčných linií citlivých na adriamycin a buněčných linií resistantních na více léčiv. Dále je popsána metodologie použitá pro protirakovinové testování. Biologické výsledky jsou uvedeny za tímto protokolem.

### Vyhledávací test

Pro in vitro testování jsme vybrali test klonováním nádorů, kde se měří schopnost nádorových buněk tvořit kolonie (mnohabuněčné růstové jednotky) jako výsledek dělení buněk v polopevném agarovém nosiči [Van Hoff D. D., Clark G. M., Stogdill B. J., Sarodosy M. F., O'Brien M. T., Casper J. T., Mattox D. E., Page C. P., Crux A. B., Standbach J. F.: "Prospective clinical trial of a human tumor cloning system", Cancer Res. 43, 1926 až 1931 (1983), Corbett T. H., Valeriote A. F.: "Rodent Models in experimental chemotherapy" v knize "Rodent models in experimental cancer therapy", red. R. F. Kallam, Pergamon Press, 1987.]. Byla použita pracnější verze základního testu (tvorba kolonií difusí měkkým agarem: soft agar colony formation disk diffusion assay). Tento test definuje relativní účinnost příslušného léčiva na nádorové buněčné linie. Vliv testované látky na nádorové buňky lze měřit inhibicí tvorby kolonie po dodání sloučeniny v různých koncentracích na filtrační disk [LoRusso P., Wozniak A. J., Polin L., Capp D., Leopold W. R., Werbel L.M., Biernat L., Dan M. E.: "Antitumor efficiency of PD115934 (NSC 366140) against tumors of mice", Cancer Res. 50, 4900 až 4905 (1990).].

### Test tvorby kolonií

Při výzkumu antiproliferační účinnosti zkoumaných sloučenin byla použita modifikovaná technika tohoto testu. Nádorové buňky z pevných nádorů a ascitické linie byly vysety na dvouvrstvou agarovou matici. Buněčné linie, které se testují, se suspendují v horní vrstvě 0,4% agaru Noble (Difco č. 00142-01) v RPMI-1066 (Difco č. 3201875) v množství mezi  $10^4$  a  $2 \cdot 10^5$  buněk na 60mm Petriho misku. Pro každou linii byla stanovena účinnost vysetí, aby se dosáhlo optimálního počtu kolonií na misku. Před podáním sloučeniny bylo vysetí zkontrolováno, aby byla potvrzena stejnoměrná disperse jednotlivých buněk. Spodní vrstva obsahovala 0,8% agar Noble, 0,8 % media (Tryptic Soy Broth Difco č. 0037001) v CMR-1066/Fischerovi. Spodní vrstvy byly použity mezi druhým a devátým dnem preparace. Vyseté misky (spodní vrstva agaru, horní vrstva buněk a aplikovaná sloučenina) byly inkubovány ve vlhké atmosféře s obsahem 5 % oxidu uhličitého při teplotě 37 °C, inkubace probíhala po dobu 10 až 20 dnů podle toho, jaký čas byl nutný pro pozorování odpovídajících kolonií (jsou definovány jako agregáty buněk tvořené více než 50 buňkami) a to jak kontrolních tak inhibovaných sloučeninou. Sloučeniny byly podávány na papírovém filtračním disku (Whatman č. 1) o průměru 6,5 mm umístěném na horní vrstvě ve vzdálenosti 1/3 od okraje misky. Antiklonogenní účinnost sloučenin byla měřena jako zona inhibice od okraje disku k nejbližším koloniím. Tato zona inhibice byla kontrolována inverzním mikroskopem (40 x) a měřena mikrometrem namontovaným na okulár mikroskopu. Mikroskop s okulárem byl kalibrován pro příslušnou kombinaci okuláru a čoček objektivu.

Abychom získali srovnatelné hodnoty byly naše kalibrační hodnoty převedeny na hodnoty, které jsou používány v jiných laboratořích. 200 jednotek aktivity je ekvivalentní vzdálenosti 6,5 mm od kraje disku k prvním koloniím [Corbett T. H., Valeriote F. A., Baker L. H.: "Is the P388 murine tumor no longer adequate as a drug discovery model" v "Investigational New Drugs" 55, 3 až 20, Martinus Nijhoff Publishers, Boston 1987.].

Každá koncentrace byla třikrát zopakována. Rozptyl hodnot pro tento typ biologických testů byl překvapivě malý. Původní způsob jsme upravili tak, že pevný nádor a leukemie nebyly vysety současně na stejné Petriho misky. Antiklonogenní testy s buňkami leukemie pomohly objevit většinu běžně klinicky používaných cytostatických sloučenin. Naše testy na liniích pevných nádorů (zvířecí nebo lidské) mohly napomoci definovat účinné sloučeniny se specifícností na pevné nádory. Tato specifická aktivita by byla indikována vyšší úrovní inhibice klonování v pevných nádorech než u leukemií. [Schabel F. M., jr., Skipper H. E., Treder M. W., Laster W. R., jr., Griswold D. P., jr., Corbett T.H.: "Establishment of cross-resistance profiles for new agents.", *Cancer Treat. Rep.* 67, 905 až 922 (1983).].

Při tomto testování byly použity následující materiály a způsoby. Jako buněčné linie bylo použito 5 linií myších nádorů, 2 linie krysích nádorů a 5 linií lidských nádorů (Tabulka I). Zvířecí nádory: dva transplantovatelné pevné nádory, jeden retikulární buněčný sarkom, jeden nádor leukemie a ADR resistantní nádor byly pasážovány in vivo. P388 a P388/ADR [Hart I. R., Talmadge J. E., Fidler I. J.: "Metastatic Behaviour of a murine reticulum cell sarcoma exhibiting organ specific growth.", *Cancer Res.* 41, 1281 až 1287 (1981).], rutinně pasážované v DBA/2, M5076 [Courtenay V. D.: "A soft agar colony assay for Lewis lung tumor and B16 melanoma taken directly from the mouse", *Br. J. Cancer* 34, 39 až 45 (1976).], B16 melanom [Soule H. D., Vazquez J., Long A., Albert S. a Brennan M.: "A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma", *J. Natl. Cancer Inst.* 51, 1409 až 1416 (1973).] a Lewisův plicní karcinom [Soule H. D., Vazquez J., Long A., Albert S. a Brennan M.: "A human cell line from a pleural effusion derived from a breast carcinoma", *J. Natl. Cancer Inst.* 51, 1409 až 1416 (1973).], rutinně pasážované v C57Bl/6, byly dodány NCI, DCT Tumor Repository, NCI-FCRF, Frederick, Md. Krysí prsní karcinom MATB WT a MATB/ADR

získané z Onkologického oddělení Všeobecné nemocnice v Montrealu (Oncology Department, Montreal General Hospital), byly pasážovány in vitro. Myší nádory byly uchovávány in vivo, aby se snížila selekce subpopulací buněk normálně přítomných v heterogenním in vivo nádoru. Test aktuální citlivosti na sloučeninu byl prováděn in vitro. Pro tyto pokusy byly buňky z čerstvě odebraných nádorů nebo z ascitických kapalin uchovávány v RPMI-1066.

Jako myši byly použity příbuzné myši samičky C57Bl/6 a DBA/2 (20 ± 2 g), které byly získány od Charles River Laboratory, Que. Tyto myši byly použity jako příjemci nádorů.

Buňky byly připravovány podle postupu popsaného Corbettem [Schabel F. M., jr, Skipper H. E., Trader M. W., Laster W. R., jr., Griswold D. P., jr., Corbett T.H.: "Establishment of cross-resistance profiles for new agents", Cancer Treat. Rep. 67, 905 až 922 (1983).]. Nádory byly asepticky vyjmuty z hostitele a rozřezány na 200 až 300mg fragmenty v HBSS (Gibco č. 3104020). Fragmentované nádory byly protlačeny sítím o velikosti ok 0,250 mm. Síto bylo promyto dvakrát studeným HBSS. Buněčná suspenze byla mírně odstřeďována (100 až 150 x G) po dobu pěti minut, resuspendována v HBSS a ještě jednou odstřeďována. Nakonec se buněčné pelety suspendují v odpovídajícím objemu media. Nádory byly rozrušeny štěpením působením činidla (0,25%) Trypsin-EDTA (Gibco č. 6105305). Životaschopnost všech buněčných linií před počátkem pokusů byla větší než 90 % s výjimkou LL linie a P399/ADR, které vykazovaly proměnný stupeň životaschopnosti mezi 40 a 60 %.

Lidské nádory MCF7 (Cohen J. S., Lyon R. C., Chen C., Faustino P. J., Batist G., Shoemaker M., Rubalcaba E., Cowan K. H.: "Differences in phosphate metabolite levels in drug-sensitive and-resistant human breast cancer cell lines determined by <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy", Cancer Res. 46, 4087 až 4090 (1986).), MCF7/ADR [Fogh J., Trempe G.: "New human tumor cell lines", kap. 5 v knize "Human

tumor cells in vitro", strany 115 až 159, Plenum Publishing Corp., New York 1975.)] a HT29 [Tom B. H., Rutzky L. P., Jakstys R., Oyasu C., Kahan B. D.: "Human colonic adenocarcinoma cells. 1. Establishment and description of a new line", In Vitro 12, 180 až 191, 1976.] byly získány z NCI, DCT Tumor Respiratory, NCI-FCRE, Frederick, Md. Nádory L8180 [Goldin A., Schepartz S. A., Venditti J. M., DeVita V. T., jr.: "Historical development and current strategy of the National Cancer Institute Drug Development Program", kap. 5., v "Methods in cancer research", díl XVI., Academic Press 1979.] a BE-1 [Alberts D. S., Chen H. S. G.: "Tabular Summary of pharmacokinetic parameters relevant to IN VITRO drug assay" v "Cloning of human tumor stem cells", str. 351 až 359, red. S. E. Salmon, Progress in Clinical and Biological Research 48, 1980.] byly získány z Onkologického ústavu Všeobecné nemocnice v Montrealu. Buněčné linie byly na počátku uchovávány v RPMI-1640 doplněném o 10 % plodového hovězího sera a 100 jednotek penicilinu se streptomycinem (Gibco č. 600 5140). Buněčné linie byly rutinně pasážovány dvakrát týdně trypsinisací a uchovávány v 25 nebo 75cm<sup>2</sup> Falconových nádobkách z umělé hmoty při teplotě 37 °C ve vlhké atmosféře s 5 % oxidu uhličitého.

Při testování byly použity následující sloučeniny: Jako vnitřní kontrola byl používán hydrochlorid doxorubicinu dostupný z komerčního zdroje. U některých linií byla kontrola s DOX použita u nově syntetizovaných činidel. Naše hodnoty pro DOX jako vnitřní kontrolu byly v souladu s hodnotami získanými podle odkazů v literatuře [Goodman G. E.: "Modulation of in vitro activity of Adriamycin<sup>R</sup> and Vinblastine by Verapamil" v "Human tumor cloning", red. S. E. Salmon a J. M. Trent, Proceedings of the Fourth Conference on Human Tumor Cloning, strany 389 až 394, 1984.].

Obě sloučeniny byly rozpuštěny v dimethylsulfoxidu (1 mg ve 100  $\mu$ l). Objem byl upraven na 250  $\mu$ l deionizovanou sterilní vodou (Millipor). Pro další ředění byla použita

voda Milliwater. 25  $\mu$ l čerstvě připraveného roztoku bylo naneseno na filtrační disk a necháno vyschnout. Současně probíhá druhá kontrola s vehikulem (DMSO/Milliwater). Bylo zjištěno, že kontrolní disky s vehikulem neposkytovaly žádnou inhibiční zonu. Při stanovení účinnosti sloučeniny byly tyto sloučeniny testovány v seriálových desetinásobných zředěních. Výsledky byly vyjádřeny jako jednotky inhibice tvorby kolonií (Zone Units) produkované stejnou hmotnostní koncentrací jako DOX. Jednotlivá zředění sloučenin i DOXu byla skladována ve sterilních nádobkách Cryovials (Gibco č. 366656) při teplotě - 20 °C po dobu ne delší než tři dny.

Výsledky, které byly získány v testu klonování nádoru, při nichž byl jako nosič použit polopevný agar, potvrzují protinádorovou účinnost zde popsaných heteroantracyklinů a heteroantracyklinů (Tabulky XXIII a XXIV). U linií lidské rakoviny prsu, MCF7 a MCF7/ADR, byly pro obě buněčné linie zjištěny podobné hladiny účinnosti u BCH-687, BCH-692, BCH-699, BCH-700, BCH-701 a BCH-706, což ukazuje na to, že chybí zkřížená resistance na adriamycin (Tabulka XXIII). Nejpozoruhodnější je skutečnost, že BCH-684 a BCH-712 byly účinnější na buněčnou linii resistantní na adriamycin, MCF7/ADR, než na linii, která je citlivá na adriamycin. Podobné výsledky byly získány u buněčných linií krysího nádoru prsu MATB/WT a MATB/ADR. V tomto případě BCH-677, BCH-681, BCH-684, BCH-700, BCH-705 a BCH-702 nevykazovaly žádnou zkříženou resistenci na adriamycin u MATB. Sloučeniny BCH-704, BCH-710 a BCH-711 vykazovaly větší cytotoxicitu u resistantní buněčné linie nádoru prsu, MATB/ADR, než u citlivé linie. Výsledky získané s liniemi nádoru prsu ukazují, že heteroantracyklinony a heteroantracykliny podle tohoto vynálezu působí výhodným cytotoxickým mechanismem. U sloučenin popsaných v tomto příkladu byl pozorován značný rozsah účinnosti. Nejúčinnější byly BCH-684, BCH-687, BCH-691, BCH-692, BCH-700, BCH-704, BCH-706 a BCH-710. BCH-710 vykazuje specifičnost na MATB/ADR, krysí prsní karcinom resistantní na ADR a na myši sarkom retikulárních buněk vaječníku. Specifičnost na rakovinu prsu byla demonstrována

u sloučenin BCH-700 a BCH-704. Dobře široké spektrum aktivity bylo pozorováno u sloučenin BCH-684, BCH-691 a BCH-692, s výjimkou leukemických buněčných linií P388 a P388/ADR, což potvrzuje specifčnost těchto sloučenin na pevné nádory. Lidský adenokarcinom žaludku HT-29, LS180 a BE1 dobře odpovídal na BCH-687, tj. na analog, který nemá žádný benzylový substituent. To je pozoruhodné, protože analogické sloučeniny z oblasti antracyklinů obvykle nejsou významně cytotoxické pro nádorové buňky.

Data, která jsou uvedena v tomto příkladu, podporují výsledky, které byly uvedeny v příkladech 15, 16 a 17. Heteroantracyklinony a heteroantracykliny s heteroatomem v kruhu A jak shora popsáno, vykazují široký rozsah protinádorové účinnosti se specifčností na pevné nádory. V některých případech nebyla pozorována zkřížená rezistence s doxorubicinem nebo s daunorubicinem. Skutečnost, že cytotoxicita u hematologických maligních nádorů je nižší než u pevných nádorů ukazuje na to, že myelotoxicita by měla být snížena. Tato opakující se vlastnost ukazuje, že terapeutický index sloučenin podle tohoto vynálezu je zvýšen. Sloučeniny podle tohoto vynálezu by tedy mohly být klinicky užitečné, neboť mají sníženou toxicitu na kostní dřeň a protože vykazují účinnost na některé resistantní nádorové buněčné linie.

Tabulka XXIII

Koncentrace: 10 µg/disk

	MC7	MC7/ADR	HT29	LS180	BE-1	MATB.WT	MATB/ADR	P388	P388/ADR	M5076	B16	LL
BCH-651	0a)	10.0± 5.0	0	0	0	0	0	45.7±12.9	10.0± 0.0	15.2± 4.3	0	-
BCH-654	0	0	0	24.4± 8.6	24.4± 8.6	0	0	0	0	0	0	-
BCH-658	0	0	0	48.8±34.5	0	0	0	42.7±17.2	18.3± 8.6	26.6±13.6	0	-
BCH-660	27.4± 4.3	9.1± 4.3	27.4± 4.3	15.0± 4.2	45.7±21.5	137.2±21.5	24.4± 8.6	18.3± 8.6	6.1± 8.6	24.4± 8.6	6.1± 8.6	-
BCH-674	0	0	122.2±80.6	0	0	30.5±13.0	24.4± 8.6	30.5±25.8	0	0	91.5±60.3	54.9± 8.6
BCH-675	0	0	0	0	0	0	22.3± 3.5	0	10.1± 9.3	0	0	75.2±40.5
BCH-681	-b)	82.7±30.1	106.7±21.5	-	-	51.8± 4.3	54.9± 8.6	-	-	-	-	-
BCH-684	115.9± 8.6	161.6±30.1	137.2±21.5	-	-	131.3±12.9	122.0±17.0	-	-	-	-	-
BCH-687	71.1± 9.3	61.0± 6.1	61.0±12.2	152.5±30.5	85.0±44.2	42.7± 6.1	69.1± 7.0	81.3±30.0	0	0	34.6± 3.6	62.8±30.7
BCH-691	186.5± 4.9	115.5± 9.1	137.0±21.2	148.5± 4.9	55.0±10.0	120.0±50.5	0	100.5±50.0	50.0±10.0	120.0±28.8	114.0±30.2	50.6±25.5
BCH-692	131.0±12.7	122.0±10.0	105.0± 5.0	130.0±12.5	0	150.0±18.5	0	50.5±10.9	25.0±10.0	50.0±25.5	0	80.5±20.5
BCH-693	0	24.4±17.2	0	0	0	0	0	120.0± 0.0	20.0± 0.0	27.4± 4.3	0	-
BCH-694	61.0± 0.0	0	30.5± 8.6	48.8±17.2	54.9± 8.6	76.2± 2.5	27.4± 4.3	67.1± 8.6	6.1± 8.6	27.4± 4.3	0	-
BCH-704	183.0±10.8	122.0±25.8	39.6±12.9	38.3± 2.4	-	198.5±21.9	320.2±64.7	-	-	-	-	-
BCH-706	103.7±25.5	91.5± 8.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BCH-710	0	0	30.0± 8.4	48.5±26.1	-	44.0	288.0±21.9	13.0± 0.0	0	209.5±21.9	21.0± 2.1	-
BCH-711	0	24.4± 8.5	27.0± 4.2	18.0±16.9	-	27.0± 4.2	45.5±21.9	45.5±21.9	40.0±20.0	55.0± 8.4	27.0± 4.2	-
BCH-712	0	24.0± 8.4	0	9.0± 4.2	-	21.0± 4.3	0	6.1± 0.0	0	0	0	-
BCH-713	0	24.0± 8.6	0	0	-	0	0	0	0	0	0	-
BCH-714	0	0	0	9.0± 4.2	-	0	0	0	0	15.5± 5.0	0	-
BCH-717	0	0	0	0	-	0	0	0	0	18.3	0	-
BCH-721	55.0± 8.4	91.0±86.2	55.5± 8.0	18.9	-	33.0± 4.2	45.5±21.9	45.5±21.9	21.0±21.2	78.0±18.3	76.0±21.2	-

a) zonové jednotky; 200 jednotek aktivity představuje 6,5µm čistou zonu od okraje disku.  
 b) Shora uvedené pomlčky znamenají, že sloučeniny nebyly testovány na těchto buněčných liniích.

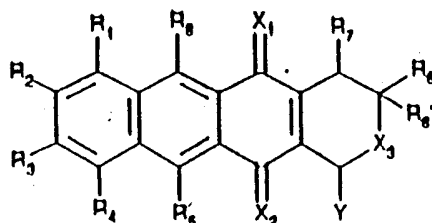
Tabulka XXIV  
Koncentrace: 100 µg/disk

	MCF7	MCF7/ADR	HT29	LS180	BE-1	MATB.WT	MATB/ADR	P388	P388/ADR	M5076	816	LL
BCH-651	115.9±8.6	131.1±30.1	61.0±1.0	76.2±21.5	106.7±21.5	36.6±8.6	100.0	294.5±101.1	30.5±8.6	51.3±43.3	27.5±13.4	27.4±4.3
BCH-653	106.1±21.5	91.5±43.1	42.7±8.6	35.5±0.7	76.2±21.5	0	0	64.0±4.2	66.8±8.2	85.4±25.8	0	18.3±0.0
BCH-654	115.9±8.6	155.6±12.7	106.5±21.9	158.5±9.1	153.0±1.4	152.5±25.8	134.3±17.3	0	0	0	137.4±21.8	0
BCH-658	0a)	0	0	164.7±25.8	0	0	0	61.0±0.0	51.3±20.7	76.2±21.5	0	51.9±21.5
BCH-660	82.3±12.9	109.8±10.0	103.7±2.1	76.0±4.2	125.0±12.7	137.2±21.5	161.5±30.4	54.9±0.0	54.9±8.6	61.0±0.0	85.4±8.6	55.0±8.4
BCH-674	76.2±21.6	339.6±4.3	36.6±17.2	67.1±8.6	198.2±21.5	213.5±25.8	150.0±8.0	137.2±38.8	150.0±8.0	-	122.0±86.2	115.9±8.0
BCH-675	30.5±10.5	26.3±14.0	0	148.4±31.3	46.7±5.3	32.5±9.3	59.4±8.6	152.5±30.5	146.3±32.3	142.0±35.2	0	264.0±38.0
BCH-681	-	326.3±56.0	213.5±43.1	-	-	176.9±8.6	244.0±43.1	-	-	-	-	-
BCH-684	225.7±25.8	437.1±30.1	170.8±86.2	-	-	366.0±172.5	320.2±107.8	-	-	-	-	-
BCH-687	152.5±50.0	140.0±32.3	150.4±25.3	233.8±17.6	162.6±70.4	97.6±20.0	101.6±35.2	183.0±81.0	153.6±30.6	410.8±46.5	70.1±13.0	182.6±35.2
BCH-691	417.5±99.7	213.5±43.1	198.0±21.2	287.0±80.3	155.5±50.3	380.0±120.0	200.0±95.0	200.2±50.0	98.0±15.0	220.0±50.8	250.0±58.0	180.0±120.0
BCH-692	289.5±22.0	237.9±8.6	181.5±2.1	250.0±8.4	100.0±50.0	400.5±100.0	180.0±50.5	180.0±50.6	150.5±50.0	200.0±100.0	200.0±55.0	140.3±40.5
BCH-693	67.1±34.5	67.1±25.8	39.6±4.3	39.6±4.3	76.2±21.5	42.7±8.8	67.1±8.6	400.0	76.5±21.9	51.8±12.9	27.4±4.3	45.7±21.5
BCH-694	149.4±12.9	161.5±13.4	143.3±30.1	153.2±1.0	189.0±8.4	207.0±33.9	213.5±43.1	115.9±94.8	39.6±12.9	137.2±99.2	128.0±26.0	30.5±8.6
BCH-704	320.5±21.5	323.0±16.8	152.5±43.1	131.1±31.1	-	414.8±25.8	327.4±72.9	-	-	-	-	-
BCH-705	79.3±8.6	35.5±7.3	-	-	-	259.2±21.5	155.5±4.3	-	-	-	-	-
BCH-706	213.5±43.1	183.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BCH-710	24.0±8.4	106.0±21.9	69.0±30.0	110.0±50.2	-	366.0±0.0	350.0±64.3	326.5±43.1	110.0±0.0	533.0±20.0	21.0±2.1	-
BCH-711	244.0±17.2	222.4±159.2	91.5±43.1	182.5±43.1	-	137.0±21.2	107.0±21.9	183.0±0.0	150.0±30.0	198.0±21.2	137.0±21.2	-
BCH-712	54.5±9.1	79.0±8.4	55.0±8.4	158.0±34.6	-	76.0±21.2	64.0±4.2	70.0±21.2	42.5±9.1	158.0±34.6	27.0±4.2	-
BCH-713	0	94.5±64.7	0	45.7±21.5	-	27.4±4.3	0	45.7±21.5	61.0±0.0	42.7±8.6	24.4±8.6	-
BCH-714	0	0	0	42.0±26.0	-	0	0	27.0±4.2	0	55.0±8.4	0	-
BCH-717	0	0	0	61.0±0.0	-	0	0	122.0±0.0	0	39.5±30.4	106.0±66.3	-
BCH-721	167.0±21.9	183.0±86.2	121.5±43.1	122.0±0.0	-	143.0±12.7	137.0±21.2	137.0±21.2	183.0±86.2	259.0±21.2	198.0±21.2	-

a) zonové jednotky; 200 jednotek aktivity představuje 6,5mm čistou zónu od okraje disku  
b) Shora uvedené pomlčky znamenají, že sloučeniny nebyly testovány na těchto buněčných liniích.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

## 1. Sloučenina obecného vzorce



v němž

$X_1$  a  $X_2$  znamenají nezávisle na sobě skupinu vybranou ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry, skupiny  $C=N(R)$ , kde R znamená skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, acylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku a alkylaminové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku,

$X_3$  znamená atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu  $SO_2$ , skupinu NO nebo skupinu NR, kde R znamená acylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, arylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, halogenacylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku nebo atom vodíku,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  a  $R_8$  znamenají skupinu, která je nezávisle na sobě vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, alkylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, alkoxylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se třemi až osmi atomy uhlíku, tosylové skupiny, triflátové skupiny, trifluoracetátové skupiny, atomu halogenu, nitroskupiny, kyanové skupiny, acylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, arylacylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, aminoalkylaminoalkoholové skupiny obecného vzorce  $NH(CH_2)_nNH(CH_2)_mOH$ , v němž n a m nezávisle na sobě znamenají číslo od 1 do čtyř, aminoalkylaminoalkylhalogenové skupiny obecného vzorce  $NH(CH_2)_n \cdot NH(CH_2)_m X$ , v němž n a m nezávisle na sobě znamenají číslo od 1 do čtyř a X znamená atom halogenu, aminové skupiny,

kteřá může být nesubstituována nebo může nést jeden nebo dva substituenty, kterými mohou být alkylová skupina s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se třemi až osmi atomy uhlíku, acylová skupina, trifluoracylová skupina, aralkylová skupina nebo arylová skupina, alkenylová skupina s jedním až osmi atomy uhlíku nebo alkinylová skupina s jedním až osmi atomy uhlíku, halogenalkylnitrosoureidové skupiny obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CO})\text{N}(\text{NO})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{X}$ , v němž  $n$  znamená číslo od nuly do čtyř a  $\text{X}$  znamená atom halogenu, thiolové skupiny a skupiny obecného vzorce  $-\text{O}-\text{C}(\text{R})=\text{O}$ , v němž  $\text{R}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu, aralkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu nebo arylovou skupinu,

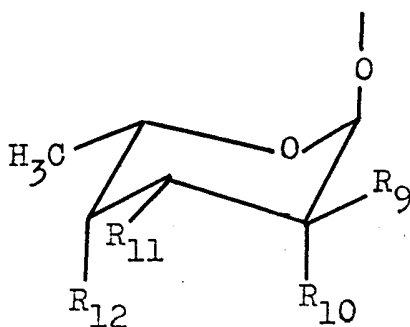
$\text{R}_6$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{R})=\text{O}$  nebo jeho ketál s dioxolanem nebo dioxanem, kde  $\text{R}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu, aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- nebo disubstituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou nebo arylovou skupinou, přirozeně se vyskytující aminovou kyselinu, například alanin, arginin, cystein, glycin, leucin, lysin, methionin a podobné, nebo syntetickou aminovou kyselinu,  $\text{R}_6$  může znamenat také skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{R})(\text{Oalkyl s jedním až pěti atomy uhlíku})_2$ , kde  $\text{R}$  znamená jak shora uvedeno, skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{OR})=\text{O}$ , kde  $\text{R}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, arylovou skupinu a aralkylovou skupinu, skupinu obecného vzorce

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{OR})=\text{O}$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu a aminovou skupinu, které buď není substituována nebo je mono- nebo di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou,

$\text{R}'_6$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, atom halogenu, aminovou skupinu, hydroxylovou skupinu, alkoxy skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, thiolovou skupinu, kyanovou skupinu, sulfidovou skupinu, acylovou skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{R})=\text{O}$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu, aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- či di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou, přirozeně se vyskytující aminokyselinu, například alanin, arginin, cystein, glycin, leucin, lysin, methionin a podobné, nebo syntetickou aminokyselinu, skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{OR})=\text{O}$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, aryloxyalkylovou skupinu, araloxalykylovou skupinu, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu a alkenylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku,

Y a  $\text{R}_7$  znamenají nezávisle na sobě skupinum která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, atomu halogenu, hydroxylové skupiny, alkoxy skupiny s jedním až šestnácti a-

tomy uhlíku, alkylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, acetylenylové skupiny se dvěma až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se třemi až osmi atomy uhlíku, alkenylové skupiny se dvěma až šestnácti atomy uhlíku, kyano-  
vé skupiny, skupiny obecného vzorce  $-O-C(R)=O$ , v němž R zna-  
mená skupinu alkylovou s jedním až šestnácti atomy uhlíku,  
atom vodíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy  
uhlíku, alkoxyalkylovou skupinu a arylovou skupinu, acylové  
skupiny obecného vzorce  $-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodi-  
ku, thiolovou skupinu, thiobalkylovou skupinu s jedním až  
šestnácti atomy uhlíku, alkylovou skupinu s jedním až šest-  
nácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi  
atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou sku-  
pinu, araloxalkylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu,  
aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je sub-  
stituována jedním nebo dvěma substituenty, přirozeně se vy-  
skytující aminokyselinu jak shora uvedeno nebo syntetickou  
aminokyselinu, skupiny obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R  
znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šestnácti  
atomy uhlíku a cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi ato-  
my uhlíku, mono nebo oligosacharidů obvykle přítomných v  
jiných antracyklinech, například jeden nebo dva cukry,  
které jsou vybrány ze skupiny sestávající z rhodosaminu,  
cinerulosity-B, L-cinerulosity, D-cinerulosity, cinerulosity-A,  
amicetosity, aculosity, rednosy, rhodinosy a 2-deoxyfukosy, a  
sacharidu obecného vzorce



v němž

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, atomu halogenu, hydroxylové skupiny, acetoxyskupiny, alkoxy skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, alkylové skupiny s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylové skupiny se třemi až osmi atomy uhlíku a thiolové skupiny,

$R_{11}$  znamená aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- nebo disubstituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou, přírodní aminokyselinu, například alanin, arginin, cystein, glycin, leucin, lysin, methionin a podobné, syntetickou aminokyselinu, mono nebo dibenzylovanou aminovou skupinu, acylovanou aminovou skupinu, trifluoracylovanou aminovou skupinu, morfolinovou skupinu, kyanovou skupinu substituovanou morfolinovou skupinu, mono-, di-, tri- nebo tetra-methoxy substituovanou morfolinovou skupinu, mono-, di-, tri- nebo tetra-acetoxyskupinou substituovanou morfolinovou skupinu, hydroxylovou skupinu, atom vodíku, atom halogenu, acetoxyskupinu, alkoxylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, thiolovou skupinu, sulfidovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $NH(CH_2)_nCH(OR)_2$ , v němž R znamená alkylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, acylovou skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se sedmi až šestnácti atomy uhlíku a n znamená číslo od nuly do pěti, respektive chloralkylnitrosoureidovou skupinu obecného vzorce  $NH(CO)N(NO)(CH_2)_nCH_2Cl$ , v němž n znamená číslo od nuly do čtyř,

$R_{12}$  znamená atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo její tetrahydropyranylether (-OTHP), atom halogenu, mono- nebo disacharidy obvykle přítomné v jiných antracyklinech, jako jsou například ty, které byly shora uvedeny pro  $R_7$ , aminovou skupinu, mono- nebo di-alkyl-aminovou skupinu, kde každá alkylová skupina znamená skupinu s jedním až šestnácti atomy u-

hlíku, alkoxy skupinu s jedním až šestnácti atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se třemi až osmi atomy uhlíku, benzoát, který buď není substituován nebo je substituován nitro skupinou, například p-nitrobenzoát, acetoxy skupinu, trifluoracetoxy skupinu a chloralkyl-nitrosoureidoskupinu jak shora uvedeno pro  $R_{11}$ ,

včetně jejich isomerů a směsí, kam patří i diastereoisomerní směsi a racemické směsi, tautomerních forem, farmaceuticky přijatelných solí a chelátových komplexů s kovy.

2. Sloučenina podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

$X_1$  a  $X_2$  znamenají nezávisle na sobě skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu kyslíku, atomu síry a skupiny NH,

$X_3$  znamená atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu  $SO_2$ , skupinu NH a skupinu NO,

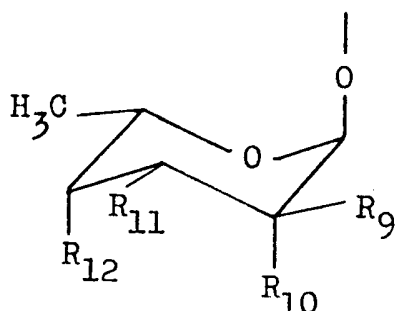
$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  a  $R_8$  znamenají nezávisle na sobě skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, alkoxylové skupiny s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, tosylové skupiny, triflátové skupiny, atomu fluoru, atomu chloru, aminoalkylaminoalkoholové skupiny obecného vzorce  $NH(CH_2)_n NH(CH_2)_m OH$ , v němž  $n$  a  $m$  nezávisle na sobě znamenají číslo jedna až tři, aminoalkylaminoalkylchloridové skupiny obecného vzorce  $NH(CH_2)_n NH(CH_2)_m Cl$ , v němž  $n$  a  $m$  nezávisle na sobě znamenají čísla od jedné do tří, aminové skupiny, chloralkylnitrosoureidové skupiny obecného vzorce  $NH(CO)N(NO)(CH_2)_n CH_2Cl$ , v němž  $n$  znamená číslo od nuly do čtyř a skupiny obecného vzorce  $-O-C(R)=O$ , v němž  $R$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až šesti atomy uhlíku a arylovou skupinu,

$R_6$  znamená skupinu alkylovou s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, atom vodíku, acylovou skupinu obecného vzorce  $-C(R)=O$ , v němž  $R$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxyalkylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu a aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- či di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy

uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou,  $R_6$  dále znamená skupinu obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, arylovou skupinu, aralkylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce  $-CH_2C(OR)=O$ , v němž R znamená skupinu vybranou ze skupiny sestávající z atomu vodíku, alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem s jedním až osmi atomy uhlíku a aminové skupiny, která buď není substituována nebo je mono- či di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou,

$R'_6$  znamená atom vodíku, atom fluoru, aminovou skupinu, alkoxy skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, sulfidovou skupinu, acylovou skupinu obecného vzorce  $-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, acyloxyalkylovou skupinu, aminovou skupinu nebo skupinu kyanovou, skupinu obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, arylovou skupinu, alkenylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku,

Y a  $R_7$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu halogenu, atomu vodíku, hydroxylové skupiny, alkoxy skupiny s jedním až osmi atomy uhlíku, acetylenylové skupiny se dvěma až osmi atomy uhlíku, alkenylové skupiny se dvěma až osmi atomy uhlíku, kyanové skupiny, skupiny obecného vzorce  $-O-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, acylové skupiny obecného vzorce  $-C(R)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, thiolovou skupinu, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu nebo aminovou skupinu, skupiny obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku nebo sacharid obecného vzorce



v němž

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, atomu fluoru, atomu chloru a hydroxylové skupiny,

$R_{11}$  znamená aminovou skupinu, která buď není substituována nebo je mono- či di-substituována alkylovou skupinou s jedním až osmi atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinou se třemi až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinou, trifluoracetylovou skupinou, aralkylovou skupinou nebo arylovou skupinou, morfolinovou skupinu, kyanovou skupinou substituovanou morfolinovou skupinu, mono-, di-, tri- nebo tetra-methoxylovou skupinou substituovanou morfolinovou skupinu, hydroxylovou skupinu, mono- nebo di-alkylovanou aminovou skupinu s jedním až 16 atomy uhlíku, alkoxylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, skupinu obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR})_2$ , v němž  $R$  znamená alkylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, acylovou skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku nebo arylovou skupinu se sedmi až dvanácti atomy uhlíku a  $n$  znamená číslo od jedné do pěti, chlornitrosoureidoskupinu obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CO})\text{N}(\text{NO})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Cl}$ , v němž  $n$  znamená číslo od nuly do čtyř, a nebo atom fluoru, a

$R_{12}$  znamená hydroxylovou skupinu nebo její tetrahydro-pyranylether, atom halogenu, mono- nebo oligosacharid obvykle přítomný v jiných antracyklinech, například jeden nebo více cukrů, jako je například rhodosamin, cinerulosa-B, L-cinerulosa, D-cinerulosa, cinerulosa A, amictosa, aculosa, rednosa, rhodinosa, 2-deoxyfukosa, daunosamin a trifluoracetyl-daunosamin, aminovou skupinu, mono- nebo di-methylaminovou skupinu, alkoxy skupinu s jedním až osmi atomy uhlíku, benzoát, p-nitrobenzoát, acetoxyskupinu a trifluoracetoxyskupinu,

včetně jejich isomerů a směsí, kam patří i diastereoisomerní a racemické směsi, tautomerních forem a farmaceuticky přijatelných solí a chelátových komplexů s kovy.

3. Sloučenina podle bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

$X_1$  a  $X_2$  znamenají nezávisle na sobě skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu kyslíku a skupiny NH,

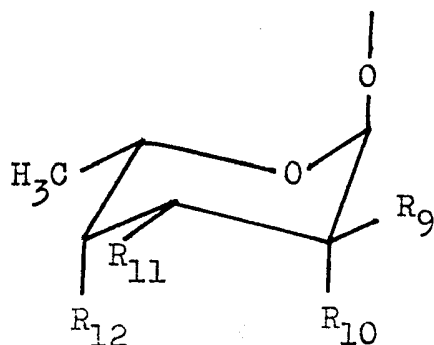
$X_3$  znamená atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu NH nebo skupinu NO,

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  a  $R_8$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, methoxyskupiny, aminoethylaminoethanolové skupiny, aminoethylaminoethylchloridové skupiny, chloralkylnitrosoureidoskupiny obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CO})\text{N}(\text{NO}) \cdot (\text{CH}_2)_n \text{CH}_2\text{Cl}$ , v němž  $n$  znamená číslo od nuly do dvou, amino-  
vé skupiny a atomu fluoru,

$R_6$  znamená alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, acylovou skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{R})=\text{O}$ , v němž  $\text{R}$  znamená methylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, acyloxymethylovou skupinu a aminovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{OR})=\text{O}$ , v němž  $\text{R}$  znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{OR})=\text{O}$ , v němž  $\text{R}$  znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

$R'_6$  znamená atom vodíku, atom fluoru, aminovou skupinu, methoxyskupinu, acylovou skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{R})=\text{O}$ , v němž  $\text{R}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu, aminovou skupinu, respektive kyanovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{OR})=\text{O}$ , v němž  $\text{R}$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s jedním až pěti atomy uhlíku, arylovou skupinu nebo alkenylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

$\text{Y}$  a  $R_7$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, atomu halogenu, hydroxylové skupiny, methoxyskupiny, kyanové skupiny, acetátové skupiny, acetylové skupiny a sacharidu obecného vzorce



v němž

R<sub>9</sub> a R<sub>10</sub> nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku a ~~ty~~ atomu fluoru,

R<sub>11</sub> znamená aminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu, morfolinovou skupinu, kyanovou skupinou substituovanou morfolinovou skupinu, mono- di-, tri- nebo tetra-methoxyskupinou substituovanou morfolinovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OR})_2$ , v němž R znamená alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku, acylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo aroylovou skupinu se sedmi nebo osmi atomy uhlíku a n znamená číslo od dvou do pěti, chloralkylnitrosoureidoskupinu obecného vzorce  $\text{NH}(\text{CO})\text{N}(\text{NO})(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Cl}$ , kde n znamená číslo od nuly do čtyř, a hydroxylovou skupinu a

R<sub>12</sub> znamená hydroxylovou skupinu nebo její tetrahydro-pyranylether, benzoát, p-nitrobenzoát, aminovou skupinu nebo atom fluoru,

včetně jejích isomerů a směsí, kam patří i diastereo-isomerní směsi a racemické směsi, tautomerních forem a farmaceuticky přijatelných solí a chelátových komplexů s kovy.

#### 4. Sloučenina podle bodu 1, v němž

X<sub>1</sub> i X<sub>2</sub> znamená atom kyslíku,

X<sub>3</sub> znamená atom kyslíku, atom síry, skupinu SO, skupinu NH nebo skupinu NO,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i R<sub>4</sub> znamená atom vodíku,

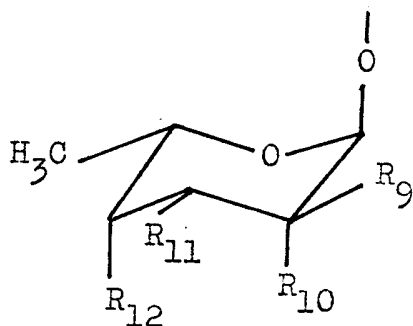
R<sub>5</sub> a R<sub>8</sub> nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, aminové skupiny a aminoethylaminoethanolové skupiny,

R<sub>6</sub> znamená methylovou skupinu, ethylovou skupinu, acylovou skupinu obecného vzorce  $-\text{C}(\text{R})=\text{O}$  nebo její trimethylen-

ketál, v němž R znamená methylovou skupinu, hydroxymethylovou skupinu, acetoxymethylovou skupinu nebo aminovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, nebo skupinu obecného vzorce  $-CH_2C(OR)=O$ , v němž R znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$R'_6$  znamená atom vodíku, atom fluoru, aminovou skupinu, kyanovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce  $-C(OR)=O$ , v němž R znamená alkylovou skupinu s jedním až čtyřmi atomy uhlíku,

Y a  $R_7$  nezávisle na sobě znamenají skupinu, která je vybrána ze skupiny sestávající z atomu vodíku, hydroxylové skupiny, atomu bromu, atomu chloru, kyanové skupiny, acetátové skupiny, acetylové skupiny a sacharidu obecného vzorce



v němž

$R_9$  a  $R_{10}$  nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo atom fluoru,

$R_{11}$  znamená aminovou skupinu, dimethylaminovou skupinu, trifluoracetamidovou skupinu, morfolinovou skupinu, kyanovou skupinu substituovanou morfolinovou skupinu, mono-, di-, tri- nebo tetra-methoxyskupinou substituovanou morfolinovou skupinu, skupinu obecného vzorce  $NH(CH_2)_nCH(OR)_2$ , v němž R znamená methylovou skupinu, acylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu a n znamená číslo od tří do pěti, nebo chloralkylnitrosoureidoskupinu obecného vzorce  $NH(CO)N(NO)(CH_2)_n \cdot CH_2Cl$ , kde n znamená číslo od nuly do čtyř, a

$R_{12}$  znamená hydroxylovou skupinu, benzoát nebo p-nitrobenzoát,

včetně jejich isomerů a směsí, kam patří i diastereoisomerní směsi a racemické směsi, tautomerních forem a farmaceuticky přijatelných solí a chelátových komplexů s kovy.

5. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) methylester [11-hydroxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
6. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester [11-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]-mravenčí kyseliny.
7. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1S,3S) nebo (1R,3R) [11-acetoxy-1-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
8. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [11-acetoxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-O-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
9. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [6-acetoxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-O-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
10. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester [6-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]-mravenčí kyseliny.
11. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester [11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]-mravenčí kyseliny.
12. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester [6-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]-mravenčí kyseliny.

13. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester [11-acetoxo-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
14. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester (1S,3S) nebo (1R,3R) [6-acetoxo-1-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
15. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester [11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
16. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester [11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
17. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester [6-acetoxo-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
18. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1S,3S) nebo (1R,3R) [6-acetoxo-1-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
19. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (5,12-dihydroxy-6,11-dioxo-3,4,6,11-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)mravenčí kyseliny.
20. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [6-acetoxo-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-O-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
21. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester [6-acetoxo-11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.

22. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester [6-hydroxy-11-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
23. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester [6,11-di-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
24. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1S,3S) nebo (1R,3R) [11-acetoxy-1,6-dihydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
25. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1'S,1S,3R) nebo (1'S,1R,3S) [11-acetoxy-6-hydroxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-O-p-nitrobenzyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
26. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [11-hydroxy-1-(2',3'-6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
27. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [6-methoxy-11-hydroxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
28. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [11-methoxy-6-hydroxy-1-(2',3'-6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
29. Sloučenina podle bodu 1, kterou je ethylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [6-hydroxy-1-(2',3'-6'-trideoxy-3'-tri-

fluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.

30. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [6-hydroxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
31. Sloučenina podle bodu 1, kterou je p-nitrobenzylester [5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
32. Sloučenina podle bodu 1, kterou je p-nitrobenzylester (1S,3S) nebo (1R,3R) [1-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
33. Sloučenina podle bodu 1, kterou je p-nitrobenzylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-O-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
34. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester (1'S,1R,3S) nebo (1'S,1S,3R) [1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
35. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester (1'S,1S,3S) nebo (1'S,1R,3R) [1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
36. Sloučenina podle bodu 1, kterou je cis p-nitrobenzylester (1R,3R) nebo (1S,3S) (5,12-dioxo-1-methyl-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
37. Sloučenina podle bodu 1, kterou je trans p-nitrobenzylester (1S,3R) nebo (1R,3S)

(5,12-dioxo-1-methyl-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.

38. Sloučenina podle bodu 1, kterou je cis p-nitrobenzylester (1R,3R) nebo (1S,3S) (5,12-dioxo-7,10-dimethoxy-1-methyl-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
39. Sloučenina podle bodu 1, kterou je trans p-nitrobenzylester (1S,3R) nebo (1R,3S) (5,12-dioxo-7,10-dimethoxy-1-methyl-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
40. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methyl-(11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton.
41. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methyl-(6-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton.
42. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methyl-[6,11-diacetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]-keton.
43. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methyl-(6-hydroxy-11-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton.
44. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methyl-(11-hydroxy-6-acetoxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton.
45. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1S,3S) nebo (1R,3R) methyl-[11-acetoxy-1,6-dihydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]-keton.

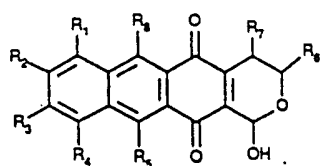
46. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1'S,1S,3R) nebo (1'S,1R,3S) methyl-[11-acetoxy-6-hydroxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-trifluoracetamido-4'-O-p-nitrobenzoyl-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]-keton.
47. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1'S,1S,3R) nebo (1'S,1R,3S) methyl-[11-acetoxy-6-hydroxy-1-(2',3',6'-trideoxy-3'-L-trifluoracetamido-L-lyxohexopyranoso)-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]-keton.
48. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-methoxymethoxy)-aceto-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacen-5,12-dion.
49. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-methoxymethoxy)-aceto-11-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacen-5,12-dion.
50. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-methoxymethoxy)-aceto-6-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacen-5,12-dion.
51. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-methoxymethoxy)-aceto-11-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacen-5,12-dion.
52. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-hydroxy-1-propylenketál)aceto-6-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacen-5,12-dion.
53. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-hydroxy-1-propylenketál)aceto-11-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacen-5,12-dion.
54. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-acetoxy-1-propy-

- lenketál)aceto-6-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacén-5,12-dion.
55. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-acetoxy-1-propylenketál)aceto-11-acetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacén-5,12-dion.
56. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1R,3R) nebo (1S,3S)-3-(2-acetoxy-1-propylenketál)aceto-6-acetoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacén-5,12-dion.
57. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1R,3R) nebo (1S,3S)-3-(2-acetoxy-1-propylenketál)aceto-11-acetoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacén-5,12-dion.
58. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-hydroxy)aceto-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacén-5,12-dion.
59. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-(2-hydroxy)aceto-11-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacén-5,12-dion.
60. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 6,11-diacetoxy-3-(2-methoxymethoxy)aceto-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacén-5,12-dion.
61. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1R,3R) nebo (1S,3S)-3-(2-hydroxy)aceto-6-acetoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacén-5,12-dion.
62. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1R,3R) nebo (1S,3S)-3-(2-hydroxy)aceto-11-acetoxy-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-oxa)naftacén-5,12-dion.
63. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-karbomethoxy-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-thia)naftacén-5,12-dion.
64. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-karbomethoxy-11-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-thia)naftacén-5,12-dion.

65. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-karbmethoxy-6-acet-  
oxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-thia)naftacen-5,12-dion.
66. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 3-karbmethoxy-11-acet-  
oxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-thia)naftacen-5,12-dion.
67. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1S,3S) nebo (1R,3R)-  
methyl-(1-methoxy-6-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahy-  
droantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton.
68. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1S,3S) nebo (1R,3R)-  
methyl-(1-methoxy-11-hydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetra-  
hydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton.
69. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1S,3S) nebo (1R,3R)-  
methyl-(1,6-dihydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroantra-  
ceno[2,3-c]pyran-3-yl)-keton.
70. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1S,3S) nebo (1R,3R)-  
methyl-(1,11-dihydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydroan-  
traceno[2,3-c]pyran-3-yl)keton.
71. Sloučenina podle bodu <sup>1</sup>, kterou je (1S,3S) nebo (1R,3R)-  
6-hydroxy-1-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-vinyl-(2-oxa)-  
naftacen-5,12-dion.
72. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1S,3S) nebo (1R,3R)-  
6-acetoxyl-1-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-vinyl-(2-oxa)-  
naftacen-5,12-dion.
73. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1S,3S) nebo (1R,3R)-  
6-acetoxyl-1-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-3-vinyl-(2-oxa)-  
naftacen-5,12-dion.
74. Sloučenina podle bodu 1, kterou je (1S,3S) nebo (1R,3R)-  
methyl ester [1,11-dihydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetra-  
hydroantraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.

75. Sloučenina podle bodu 1, kterou je methylester (1S,3S) nebo (1R,3R) [1,6-dihydroxy-5,12-dioxo-3,4,5,12-tetrahydro-antraceno[2,3-c]pyran-3-yl]mravenčí kyseliny.
76. Sloučenina<sub>a</sub> podle bodu 1, kterou je 5,12-dimethoxy-3-karb-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-thia)naftacen-6,11-dion.
77. Sloučenina podle bodu 1, kterou je 5,12-dihydroxy-3-karb-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-(2-thia)naftacen-6,11-dion.
78. Ethylester (7-chlor-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
79. Methylester (5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
80. p-Nitrobenzylester (5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
81. cis p-Nitrobenzylester (5,8-dioxo-1-methyl-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
82. trans p-Nitrobenzylester (5,8-dioxo-1-methyl-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
83. Methylester (5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
84. 5,8-Dimethoxy-3(methoxymethoxy)acetoisochroman.
85. 3-(Methoxymethoxy)aceto-5,8-dioxoisochroman.
86. 3-Karb-methoxy-5,8-dimethoxyisothiochroman.
87. 3-Karb-methoxy-5,8-dioxoisothiochroman.
88. Dimethylketál methyl-(1,5,8-trimethoxyisochroman-3-yl)-ketonu.

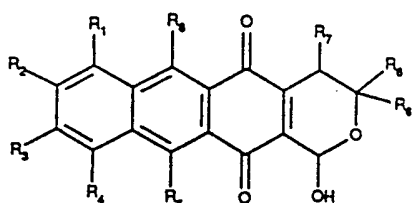
89. Methyl-(1-methoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)-keton.
90. Methyl-(5,8-dimethoxy-1-hydroxyisochroman-3-yl)-keton.
91. Methyl-(1-hydroxy-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)-keton.
92. 1-Methoxy-3-vinyl-isochroman-5,8-dion.
93. Methylester (5,8-dimethoxy-1-hydroxyisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
94. Methylester (1,5,8-trimethoxyisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
95. Methylester (1-methoxy-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
96. 1-Hydroxy-5,8-dioxo-3-methyl-5,8-dihydroisochroman.
97. 1,4-Dihydroxy-3-hydroxymethyl-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman.
98. Methylester (1-hydroxy-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman-3-yl)mravenčí kyseliny.
99. 5,8-Dimethoxyisochroman-3-yl-mravenčí kyselina.
100. 3-Karbomethoxy-5,8-dimethoxy-isothiochroman.
101. 1-Hydroxy-3-(ethan-1-on(trimethylenketál)-5,8-dioxo-5,8-dihydroisochroman.
102. Sloučenina obecného vzorce



(XII),

v němž  $R_1$  až  $R_8$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

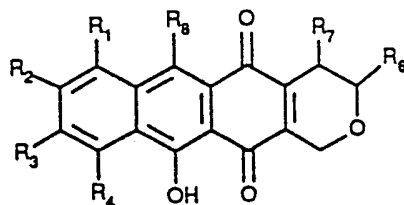
103. Sloučenina obecného vzorce XII



(XII),

v němž  $R_1$  až  $R_8$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

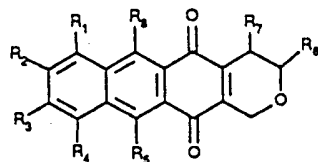
104. Sloučenina obecného vzorce XXIV



(XXIV),

v němž  $R_1$  až  $R_4$  a  $R_6$  až  $R_8$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

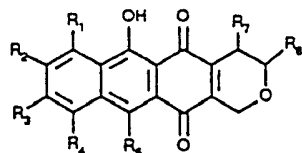
105. Sloučenina obecného vzorce XXV



(XXV),

v němž  $R_1$  až  $R_8$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

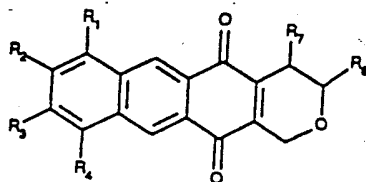
106. Sloučenina obecného vzorce XXVII



(XXVII),

v němž  $R_1$  až  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

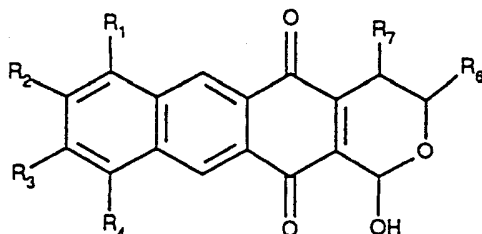
107. Sloučenina obecného vzorce XLIII



(XLIII),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

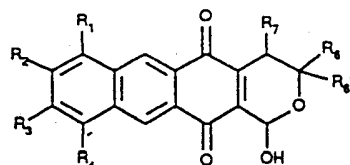
108. Sloučenina obecného vzorce XLIV



(XLIV),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

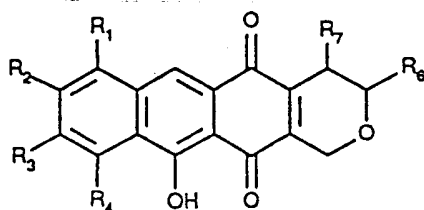
109. Sloučenina obecného vzorce XLIV



(XLIV),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

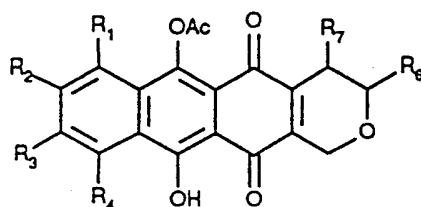
110. Sloučenina obecného vzorce XLV



(XLV),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

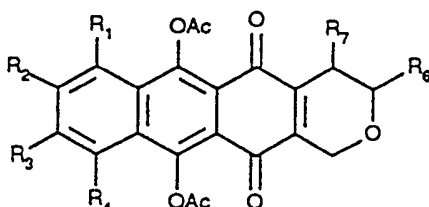
111. Sloučenina obecného vzorce XLVI



(XLVI),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

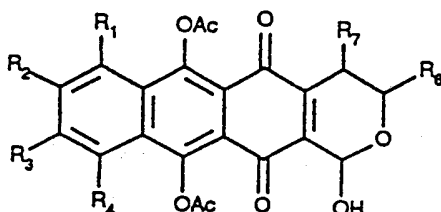
112. Sloučenina obecného vzorce XLVII



(XLVII),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

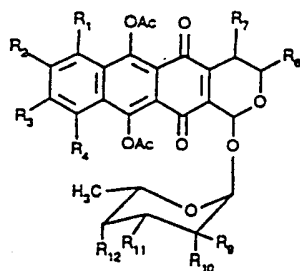
113. Sloučenina obecného vzorce XLVIII



(XLVIII),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

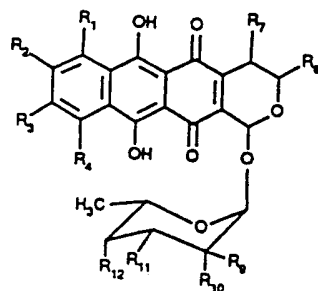
114. Sloučenina obecného vzorce IL



(IL),

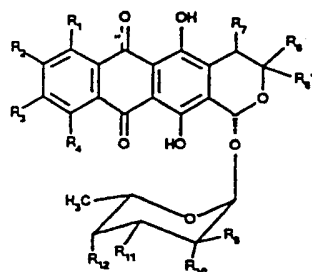
v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  a  $R_9$  až  $R_{12}$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

115. Sloučenina obecného vzorce



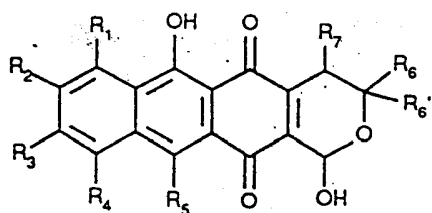
v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  a  $R_9$  až  $R_{12}$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, nebo její tautomer.

116. Sloučenina obecného vzorce



v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  a  $R_9$  až  $R_{12}$  znamenají jak uvedeno v bodě 1, nebo její tautomer.

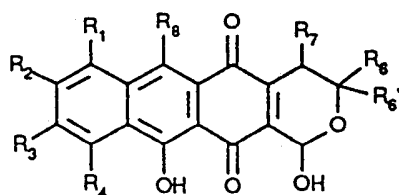
117. Sloučenina obecného vzorce XXXIX



(XXXIX),

v němž  $R_1$  až  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

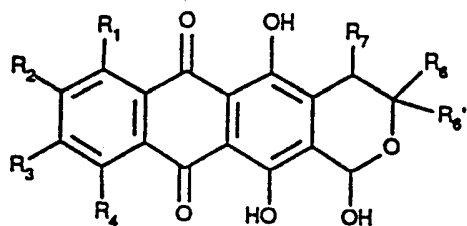
118. Sloučenina obecného vzorce XL



(XL),

v němž  $R_1$  až  $R_4$  a  $R_6$  až  $R_8$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

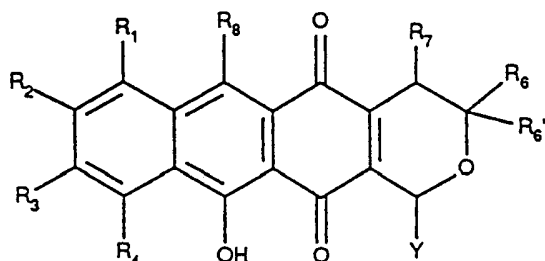
119. Sloučenina obecného vzorce LIV



(LIV),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, nebo její tautomer.

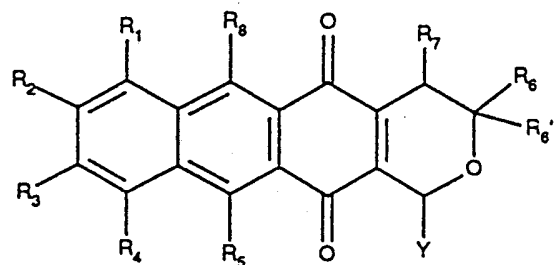
120. Sloučenina obecného vzorce LX



(LX),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$  až  $R_8$  a Y znamenají jak uvedeno v bodu 1.

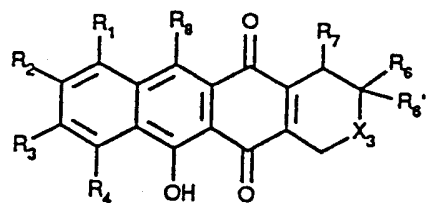
121. Sloučenina obecného vzorce X



(X),

v němž  $R_1$  až  $R_8$  a Y znamenají jak uvedeno v bodu 1.

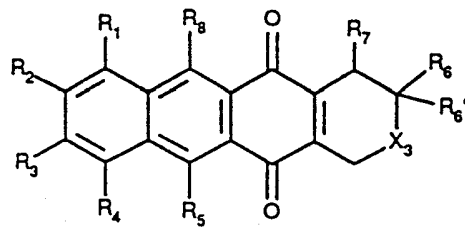
122. Sloučenina obecného vzorce LXVII



(LXVII),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$  až  $R_8$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

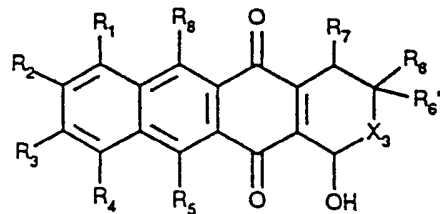
123. Sloučenina obecného vzorce LXVIII



(LXVIII),

v němž R<sub>1</sub> až R<sub>8</sub> a X<sub>3</sub> znamenají jak uvedeno v bodu 1.

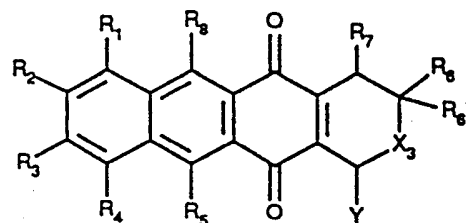
124. Sloučenina obecného vzorce XII



(XII),

v němž R<sub>1</sub> až R<sub>8</sub> a X<sub>3</sub> znamenají jak uvedeno v bodu 1.

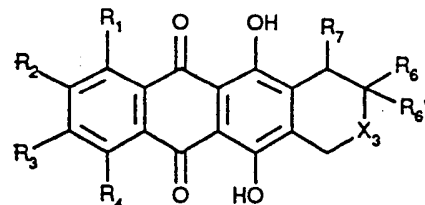
125. Sloučenina obecného vzorce X



(X),

v němž R<sub>1</sub> až R<sub>8</sub>, X<sub>3</sub> a Y znamenají jak uvedeno v bodu 1.

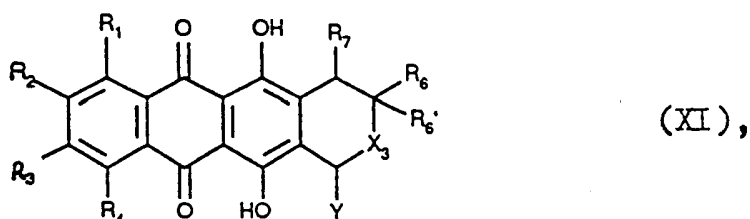
126. Sloučenina obecného vzorce LXXII



(LXXII),

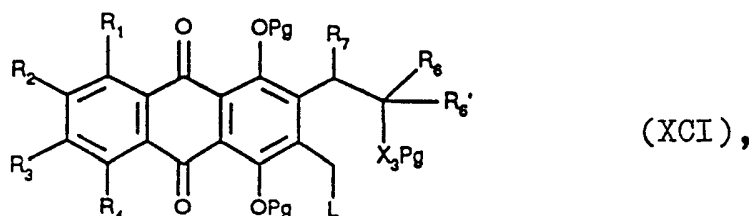
v němž R<sub>1</sub> až R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub> a X<sub>3</sub> znamenají jak uvedeno v bodu 1, nebo její tautomer.

127. Sloučenina obecného vzorce XI



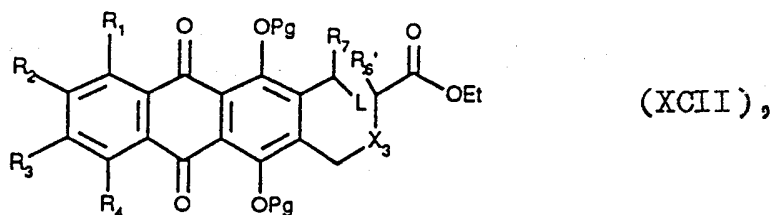
v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$ ,  $X_3$  a  $Y$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, nebo její tautomer.

128. Sloučenina obecného vzorce XCI



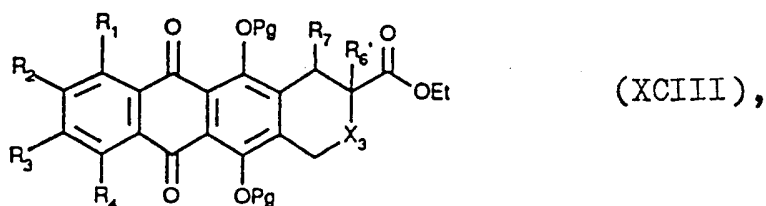
v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, Pg znamená chránicí skupinu a L znamená odcházející skupinu.

129. Sloučenina obecného vzorce XCII



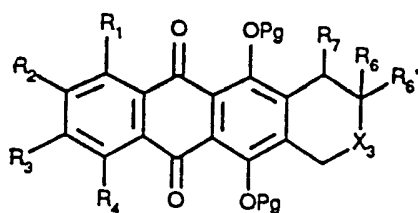
v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, Pg znamená chránicí skupinu a L znamená odcházející skupinu.

130. Sloučenina obecného vzorce XCIII



v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1 a Pg znamená chránicí skupinu.

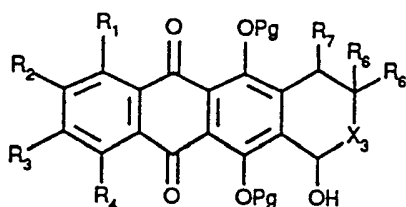
131. Sloučenina obecného vzorce XCIV



(XCIV),

v němž R<sub>1</sub> až R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub> a X<sub>3</sub> znamenají jak uvedeno v bodu 1 a Pg znamená chránicí skupinu.

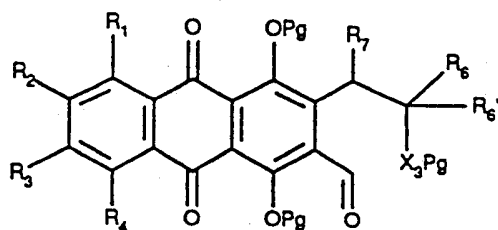
132. Sloučenina obecného vzorce XCV



(XCV),

v němž R<sub>1</sub> až R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub> a X<sub>3</sub> znamenají jak uvedeno v bodu 1 a Pg znamená chránicí skupinu.

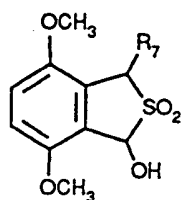
133. Sloučenina obecného vzorce XCVI



(XCVI),

v němž R<sub>1</sub> až R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub> a X<sub>3</sub> znamenají jak uvedeno v bodu 1 a Pg znamená chránicí skupinu.

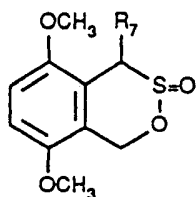
134. Sloučenina obecného vzorce XVII



(XVII),

v němž R<sub>7</sub> znamená jak uvedeno v bodu 1.

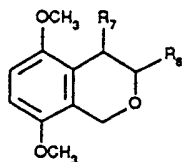
135. Sloučenina obecného vzorce XVIII



(XVIII),

v němž  $R_7$  znamená jak uvedeno v bodu 1.

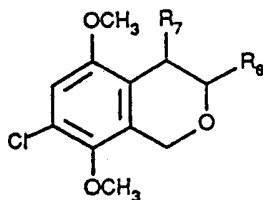
136. Sloučenina obecného vzorce XX



(XX),

v němž  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

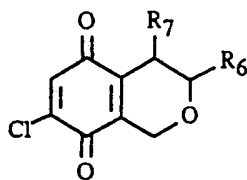
137. Sloučenina obecného vzorce XXI



(XXI),

v němž  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

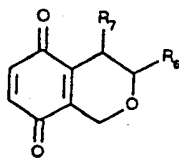
138. Sloučenina obecného vzorce XXII



(XXII),

v němž  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

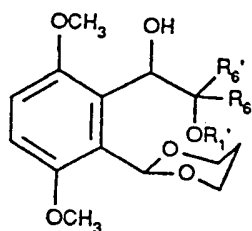
139. Sloučenina obecného vzorce XXVI



(XXVI),

v němž  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

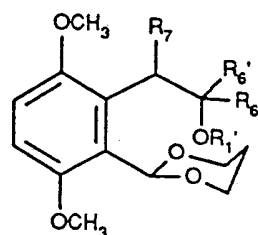
140. Sloučenina obecného vzorce XXIX



(XXIX),

v němž  $R_6$  a  $R_6'$  znamenají jak uvedeno v bodu 1 a  $R_1'$  znamená chránicí skupinu.

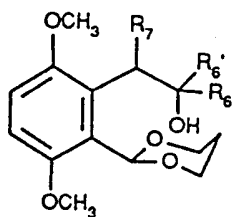
141. Sloučenina obecného vzorce XXX



(XXX),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1 a  $R_1'$  znamená chránicí skupinu.

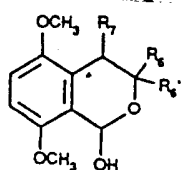
142. Sloučenina obecného vzorce XXXII



(XXXII),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

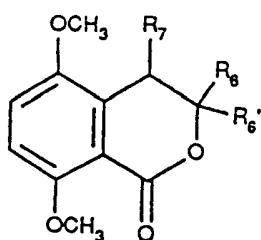
143. Sloučenina obecného vzorce XXXIII



(XXXIII),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

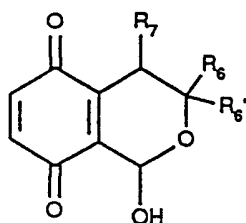
144. Sloučenina obecného vzorce LVIII



(LVIII),

v němž R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>' a R<sub>7</sub> znamenají jak uvedeno v bodu 1.

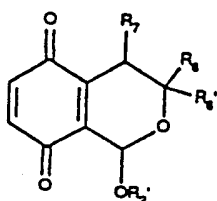
145. Sloučenina obecného vzorce XXXIV



(XXXIV),

v němž R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>' a R<sub>7</sub> znamenají jak uvedeno v bodu 1.

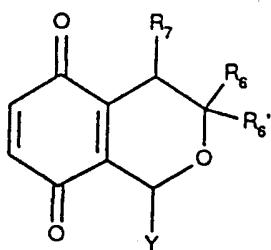
146. Sloučenina obecného vzorce XXXV



(XXXV),

v němž R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>' a R<sub>7</sub> znamenají jak uvedeno v bodu 1 a R<sub>2</sub>' znamená chránicí skupinu.

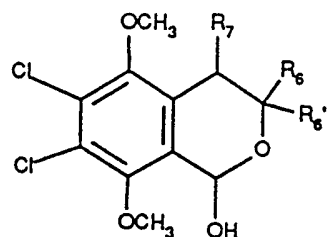
147. Sloučenina obecného vzorce LIX



(LIX),

v němž R<sub>6</sub>, R<sub>6</sub>', R<sub>7</sub> a Y znamenají jak uvedeno v bodu 1.

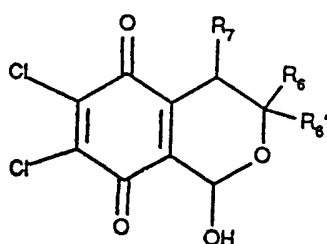
148. Sloučenina obecného vzorce XXXVI



(XXXVI),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

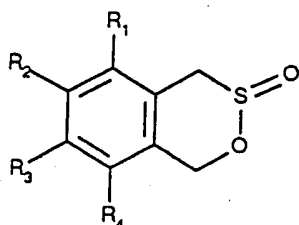
149. Sloučenina obecného vzorce XXXVII



(XXXVII),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

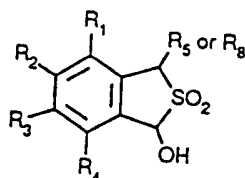
150. Sloučenina obecného vzorce XLI



(XLI),

v němž  $R_1$  až  $R_4$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

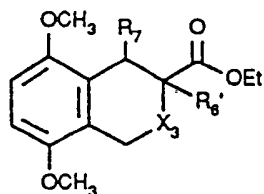
151. Sloučenina obecného vzorce XXXVIII



(XXXVIII),

v němž  $R_1$  až  $R_4$  a  $R_5$  nebo  $R_8$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

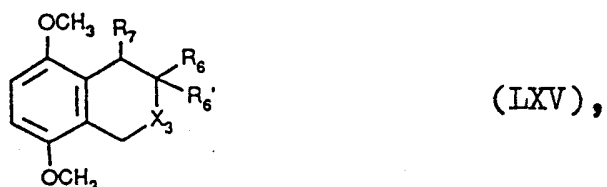
152. Sloučenina obecného vzorce LXIV



(LXIV),

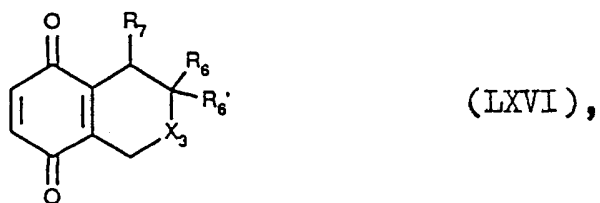
v němž  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

153. Sloučenina obecného vzorce LXV



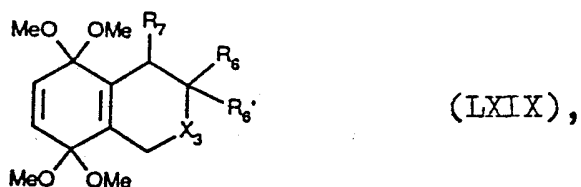
v němž  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

154. Sloučenina obecného vzorce LXVI



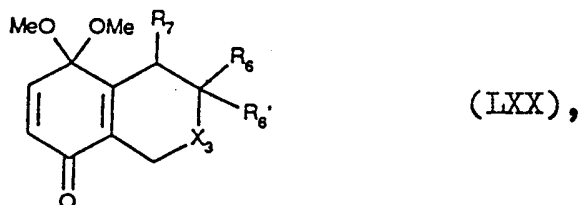
v němž  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

155. Sloučenina obecného vzorce LXIX



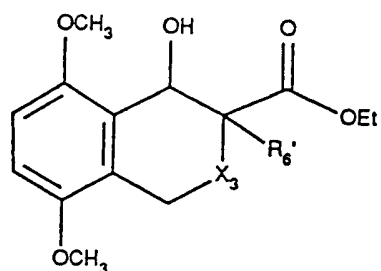
v němž  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

156. Sloučenina obecného vzorce LXX



v němž  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

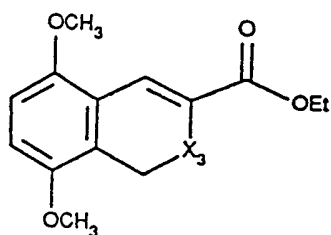
157. Sloučenina obecného vzorce LXXVII



(LXXVII),

v němž  $R_6'$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

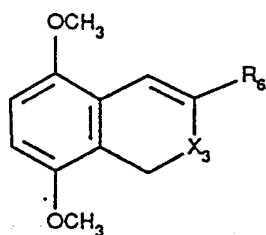
158. Sloučenina obecného vzorce LXXVIII



(LXXVIII),

v němž  $X_3$  znamená jak uvedeno v bodu 1.

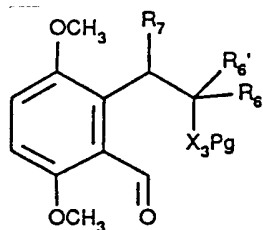
159. Sloučenina obecného vzorce LXXIX



(LXXIX),

v němž  $R_6$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

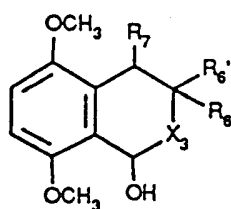
160. Sloučenina obecného vzorce LXXXIII



(LXXXIII),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1 a Pg znamená chránicí skupinu.

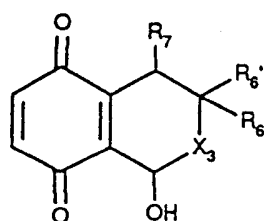
161. Sloučenina obecného vzorce LXXXIV



(LXXXIV),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

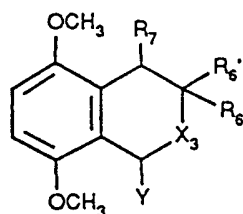
162. Sloučenina obecného vzorce LXXXV



(LXXXV),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

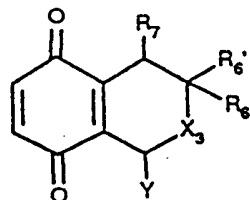
163. Sloučenina obecného vzorce LXXXVI



(LXXXVI),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$ ,  $X_3$  a  $Y$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

164. Sloučenina obecného vzorce LXXXVII



(LXXXVII),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$ ,  $X_3$  a  $Y$  znamenají jak uvedeno v bodu 1.

165. Farmaceutický prostředek s protinádorovou a protirakovinovou účinností, vyznačující se tím, že obsahuje efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle bodu 1 a farmaceuticky přijatelný nosič.

166. Farmaceutický prostředek s protinádorovou nebo protirakovinovou účinností, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle bodu 2 a farmaceuticky přijatelný nosič.
167. Farmaceutický prostředek s protinádorovou nebo protirakovinovou účinností, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle bodu 3 a farmaceuticky přijatelný nosič.
168. Farmaceutický prostředek s protinádorovou nebo protirakovinovou účinností, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle bodu 4 a farmaceuticky přijatelný nosič.
169. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z bodů 165 až 168, v y z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje efektivní množství alespoň jednoho terapeutického činidla.
170. Farmaceutický prostředek podle kteréhokoliv z bodů 165 až 168, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená sloučenina je navázána na činidlo, které usnadňuje zacílení této sloučeniny na nádorové nebo rakovinové buňky.
171. Farmaceutický prostředek podle bodu 169, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedené činidlo je vybráno ze skupiny sestávající z monoklonálních protilátek, polyklonálních protilátek, proteinů a liposomů.
172. Farmaceutický prostředek s protinádorovou nebo protirakovinovou účinností, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle kteréhokoliv z bodů 102 až 164 a farmaceuticky přijatelný nosič.
173. Farmaceutický prostředek podle bodu 172, v y z n a č u -

j í c í s e t í m , že dále obsahuje efektivní množství alespoň jednoho terapeutického činidla.

174. Farmaceutický prostředek podle bodu 172, v y z n a č u-  
j í c í s e t í m , že uvedená sloučenina je na-  
vázána na činidlo, které usnadňuje zacílení této slou-  
čeniny na nádorové nebo rakovinové buňky.
175. Farmaceutický prostředek podle bodu 172, v y z n a č u-  
j í c í s e t í m , že uvedené činidlo je vybráno  
ze skupiny sestávající z monoklonálních protilátek,  
polyklonálních protilátek, proteinů a liposomů.
176. Způsob léčení rakoviny nebo nádoru, v y z n a č u j í-  
c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje stupeň  
podávání terapeuticky efektivního množství alespoň  
jedné sloučeniny podle bodu 1 savci, který toto léčení  
potřebuje.
177. Způsob léčení rakoviny nebo nádoru, v y z n a č u j í-  
c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje stupeň  
podávání terapeuticky efektivního množství alespoň  
jedné sloučeniny podle bodu 2 savci, který toto léče-  
ní potřebuje.
178. Způsob léčení rakoviny nebo nádoru, v y z n a č u j í-  
c í s e t í m , že tento **způsob** zahrnuje stupeň  
podávání terapeuticky efektivního množství alespoň  
jedné sloučeniny podle bodu 3 savci, který toto léče-  
ní potřebuje.
179. Způsob léčení rakoviny nebo nádoru, v y z n a č u j í-  
c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje stupeň  
podávání terapeuticky efektivního množství alespoň  
jedné sloučeniny podle bodu 4 savci, který toto léče-  
ní potřebuje.
180. Způsob léčení rakoviny nebo nádoru, v y z n a č u j í-

cí s e t í m , že tento způsob zahrnuje stupeň podávání terapeuticky efektivního množství prostředku obsahujícího efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle bodu 1 a farmaceuticky přijatelný nosič savci, který toto léčení potřebuje.

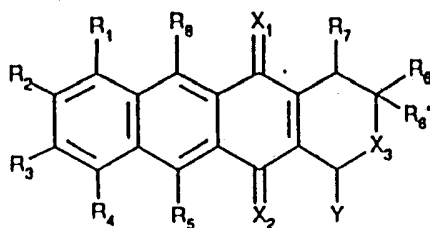
181. Způsob léčení rakoviny nebo nádoru, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje stupeň podávání terapeuticky efektivního množství prostředku obsahujícího efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle bodu 2 a farmaceuticky přijatelný nosič savci, který toto léčení potřebuje.
182. Způsob léčení rakoviny nebo nádoru, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje stupeň podávání terapeuticky efektivního množství prostředku obsahujícího efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle bodu 3 a farmaceuticky přijatelný nosič savci, který toto léčení potřebuje.
183. Způsob léčení rakoviny nebo nádoru, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje stupeň podávání terapeuticky efektivního množství prostředku obsahujícího efektivní množství alespoň jedné sloučeniny podle bodu 4 a farmaceuticky přijatelný nosič savci, který toto léčení potřebuje.
184. Způsob léčení rakoviny nebo nádoru, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že tento způsob zahrnuje stupeň podávání terapeuticky efektivního množství sloučeniny podle kteréhokoliv z bodů 102 až 164 savci, který toto léčení potřebuje.
185. Způsob léčení bakteriálního, houbovitého nebo virového stavu u pacienta, který toto léčení potřebuje, v y z n a - č u j í c í s e t í m , že tento způsob obsahuje stupeň podávání efektivního množství alespoň jedné sloučeniny podle bodu 1 uvedenému pacientovi.

186. Způsob léčení bakteriálního, houbovitého nebo virového stavu u pacienta, který toto léčení potřebuje, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob obsahuje stupeň podávání efektivního množství prostředku podle bodu 165 uvedenému pacientovi.

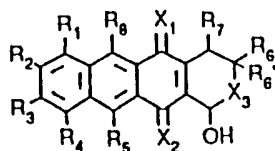
187. Způsob léčení bakteriálního, houbovitého nebo virového stavu u pacienta, který toto léčení potřebuje, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob obsahuje stupeň podávání efektivního množství alespoň jedné sloučeniny podle kteréhokoliv z bodů 102 až 164 uvedenému pacientovi.

188. Způsob léčení bakteriálního, houbovitého nebo virového stavu u pacienta, který toto léčení potřebuje, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob obsahuje stupeň podávání efektivního množství prostředku obsahujícího sloučeninu podle kteréhokoliv z bodů 102 až 164 uvedenému pacientovi.

189. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce



v němž  $R_1$  až  $R_8$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  a  $X_3$  znamenají jak shora uvedeno v bodu 1 a  $Y$  znamená sacharid jak uvedeno v bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob obsahuje stupeň, v němž se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XII



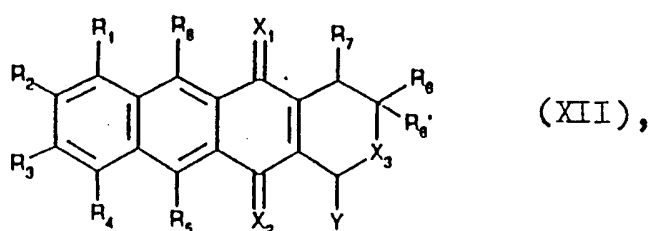
(XII),

v němž  $R_1$  až  $R_8$ ,  $X_1$ ,  $X_2$  a  $X_3$  znamenají jak shora uvedeno, se sloučeninou obecného vzorce XIII:

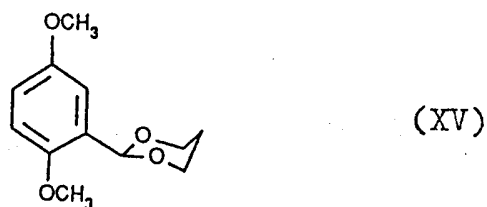


v němž  $R_9$  až  $R_{12}$  znamenají jak shora uvedeno a L znamená substituovatelný atom nebo substituovatelnou skupinu.

190. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XII



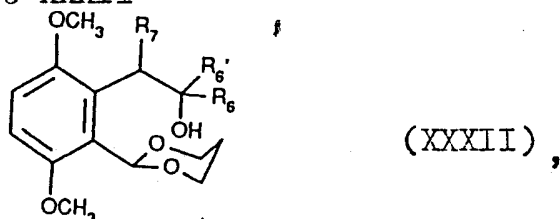
v němž  $R_1$  až  $R_8$  znamenají jak uvedeno v bodu 1 a  $X_1$ ,  $X_2$  a  $X_3$  znamenají atomy kyslíku, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tento způsob obsahuje následující stupně:  
reakci lithné sole acetálu obecného vzorce XV



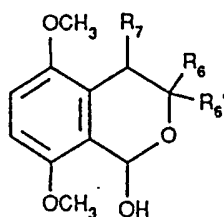
s epoxidem obecného vzorce XXXI



popřípadě v přítomnosti Lewisovy kyseliny za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXII

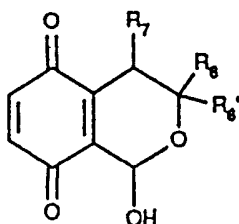


cyklizaci sloučeniny obecného vzorce XXXII  
za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXIII



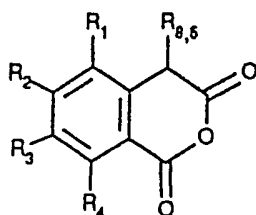
(XXXIII),

oxidací sloučeniny obecného vzorce XXXIII za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXIV



(XXXIV),

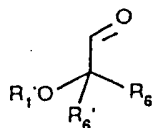
konverzí sloučeniny obecného vzorce XXXIV na sloučeniny obecných vzorců XXXIX a XL reakcí se sloučeninou obecného vzorce XXIII



(XXIII)

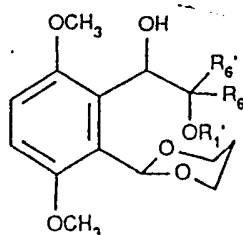
a konverzí sloučenin obecného vzorce XXXIX a XL na sloučeninu obecného vzorce XII.

191. Způsob podle bodu 190, v y z n a č u j í c í s e t í m , že uvedená sloučenina obecného vzorce XXXII se získává reakcí shora uvedené sloučeniny obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce XXVIII



(XXVIII),

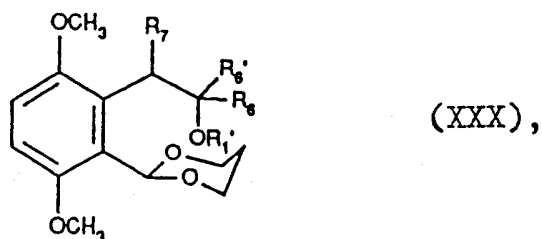
v němž  $R_1'$  znamená chránicí skupinu a  $R_6$  a  $R_6'$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, vznikne tak sloučenina obecného vzorce XXIX



(XXIX),

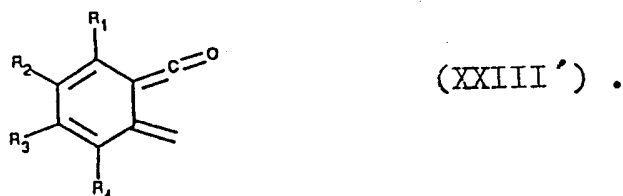
tato sloučenina obecného vzorce XXIX se nechá zreagovat

se sloučeninou obecného vzorce  $R_7CH_2X$ , v němž X znamená atom halogenu a  $R_7$  znamená jak uvedeno v bodu 1, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XXX

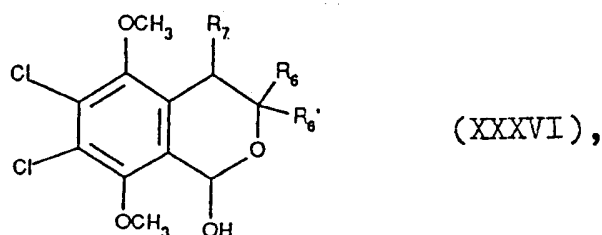


načež se odstraní chránicí skupina ze sloučeniny obecného vzorce XXX, čímž se získá uvedená sloučenina obecného vzorce XXXII.

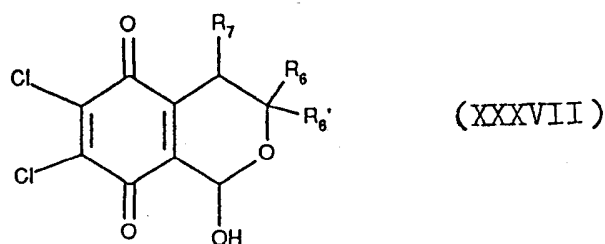
192. Způsob podle bodu 190, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se místo sloučeniny obecného vzorce XXIII použije sloučenina obecného vzorce XXIII'



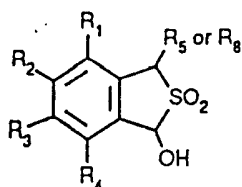
193. Způsob podle bodu 190, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce XXXIII místo aby se nechala oxidovat na sloučeninu obecného vzorce XXXIV nechá zreagovat za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXXVI



ta se pak nechá zreagovat na sloučeninu obecného vzorce XXXVII



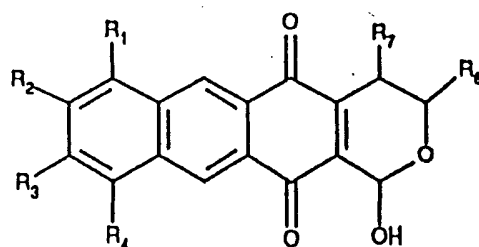
a tato sloučenina obecného vzorce XXXVII se nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce XXXVIII



(XXXVIII)

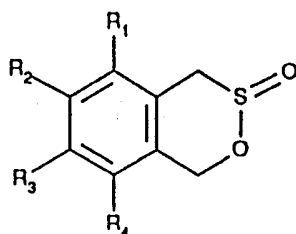
na sloučeniny obecných vzorců XXXIX a XL.

194. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XLIV



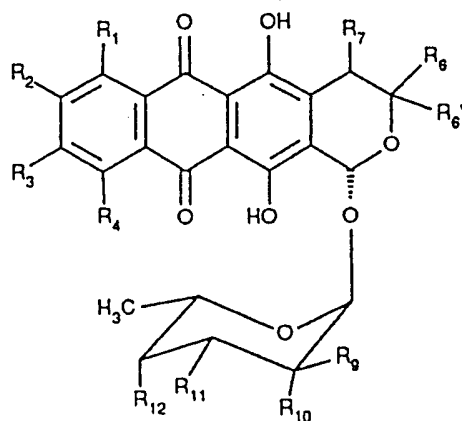
(XLIV),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6'$ ,  $R_6$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje stupeň reakce sloučeniny obecného vzorce XXXIV jak uvedeno v bodu 190 s o-chinodimethanem získaným termolýsou sloučeniny obecného vzorce XLI



(XLI).

195. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XI

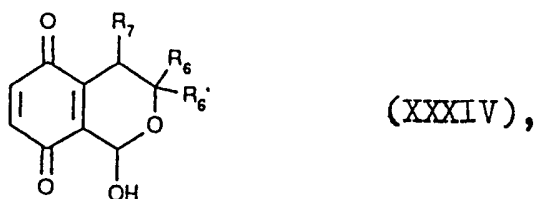


(XI),

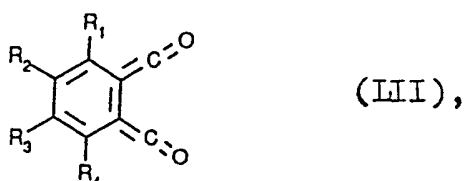
( $X_3 = 0$ ,  
Y = sacharid)

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje následující stupně: reakci sloučeniny obecného

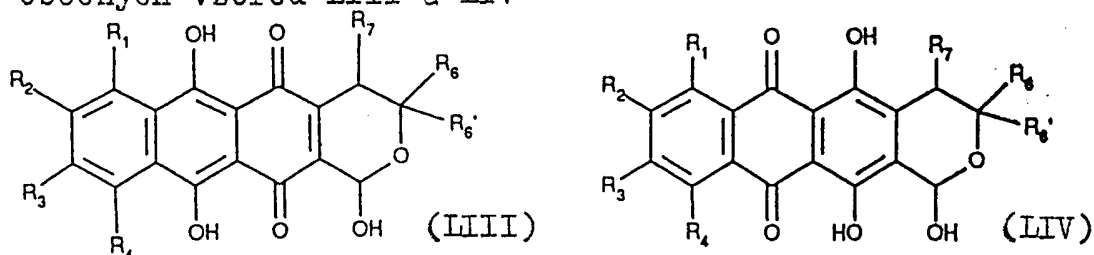
vzorce XXXIV



uvedené v bodě 190, se sloučeninou obecného vzorce LIII

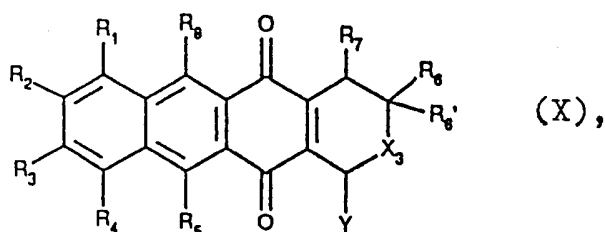


v němž  $R_1$  až  $R_4$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, za UF ozařování, čímž se získá směs tautomerních sloučenin obecných vzorců LIII a LIV



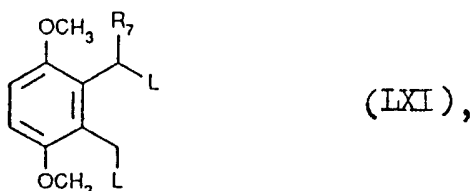
a glykosidaci uvedené směsi tautomerních sloučenin obecných vzorců LIII a LIV za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI.

196. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce X



v němž  $R_1$  až  $R_8$ ,  $X_3$  a Y znamenají jak uvedeno v bodu 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje následující stupně:

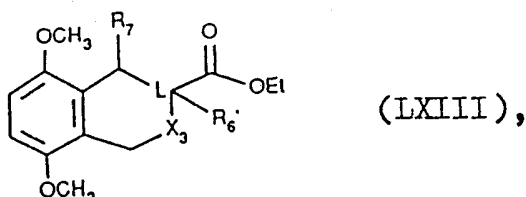
reakci meziproduktu obecného vzorce LXI



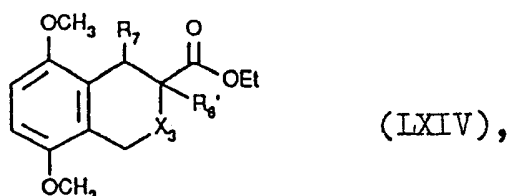
v němž L znamená substituovatelný atom nebo substituovatelnou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce LXII



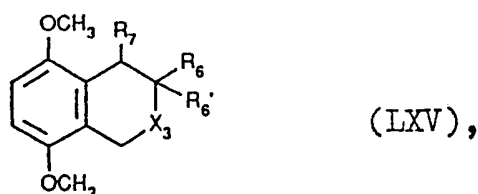
v přítomnosti báze na adukt obecného vzorce LXIII



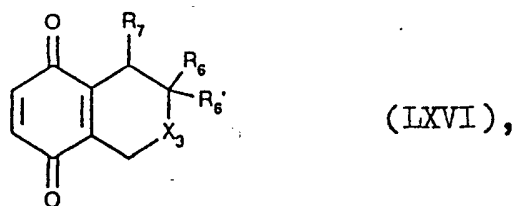
cyklizaci sloučeniny obecného vzorce LXIII v přítomnosti báze za vzniku meziprojektu obecného vzorce LXIV



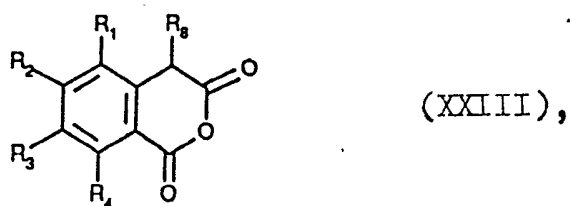
konversi sloučeniny obecného vzorce LXIV na sloučeninu obecného vzorce LXV



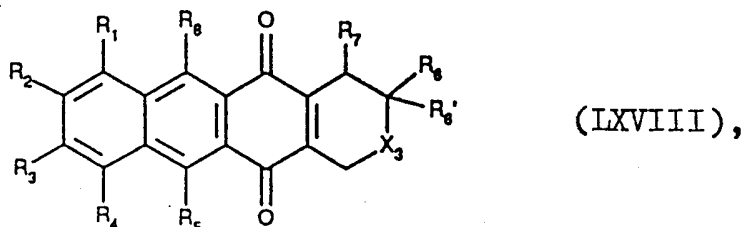
oxidaci sloučeniny obecného vzorce LXV na sloučeninu obecného vzorce LXVI



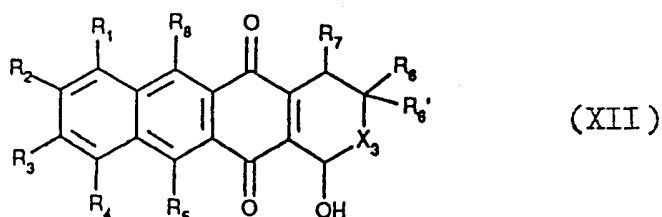
konversi sloučeniny obecného vzorce LXVI na sloučeninu obecného vzorce LXVII reakcí se sloučeninou obecného vzorce XXIII



konverzi sloučeniny obecného vzorce LXVII na sloučeninu obecného vzorce LXVIII

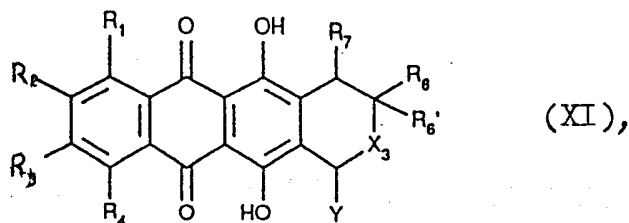


oxidaci sloučeniny obecného vzorce LXVIII na sloučeninu obecného vzorce XII



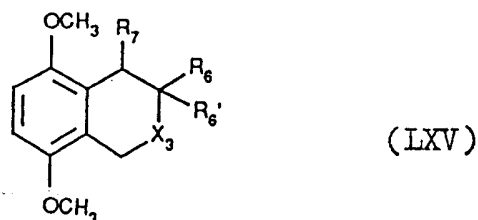
a konverzi sloučeniny obecného vzorce XII na sloučeninu obecného vzorce X.

197. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XI

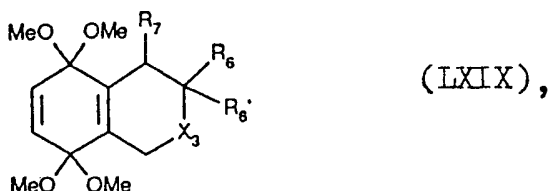


v němž  $R_1$  až  $R_7$ ,  $R'_6$ ,  $X_3$  a  $Y$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje následující stupně:

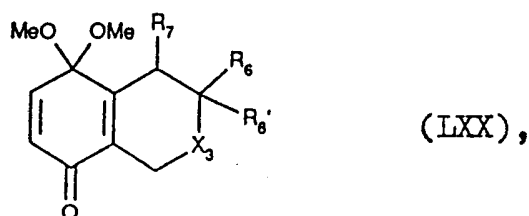
- elektrochemickou redukcí sloučeniny obecného vzorce LXV



v přítomnosti báze na sloučeninu obecného vzorce LXIX



částečnou hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce LXIX za kyselých podmínek na sloučeninu obecného vzorce LXX

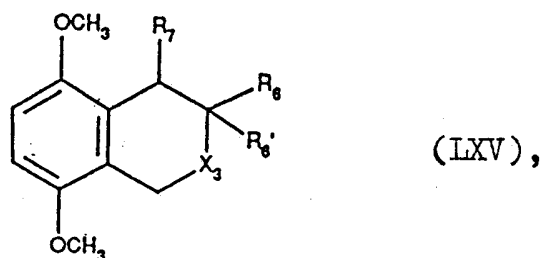


konversi sloučeniny obecného vzorce LXX na sloučeninu obecného vzorce LXII reakcí se sloučeninou obecného vzorce LXXI



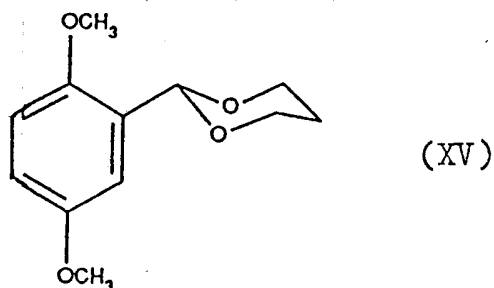
v němž Z znamená elektronakceptorovou skupinu,  
a konversi sloučeniny obecného vzorce LXXII na sloučeninu obecného vzorce XI.

198. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce LXV

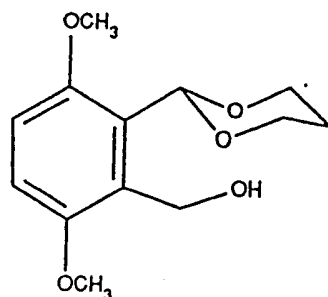


v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje následující stupně:

reakci lithné soli acetálu vzorce XV

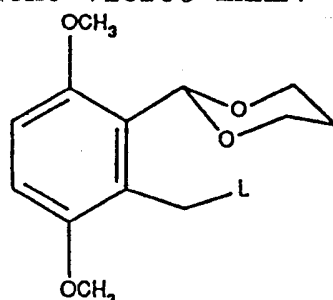


s formaldehydem za vzniku aduktu obecného vzorce LXXIII



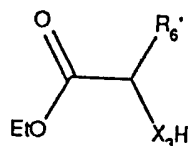
(LXXIII),

konversi sloučeniny obecného vzorce LXXIII na me-  
ziprodukt obecného vzorce LXXIV



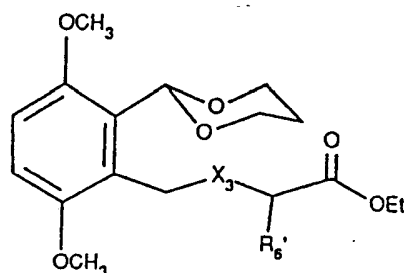
(LXXIV),

v němž L znamená substituovatelný atom nebo substituova-  
telnou skupinu, reakcí sloučeniny obecného vzorce LXXIV  
se sloučeninou obecného vzorce LXII



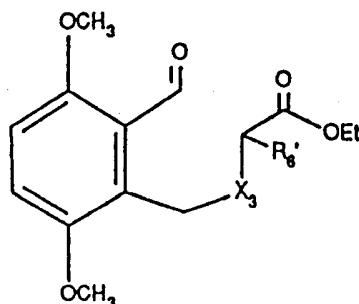
(LXII)

v přítomnosti báze za vzniku aduktu obecného vzorce LXXV



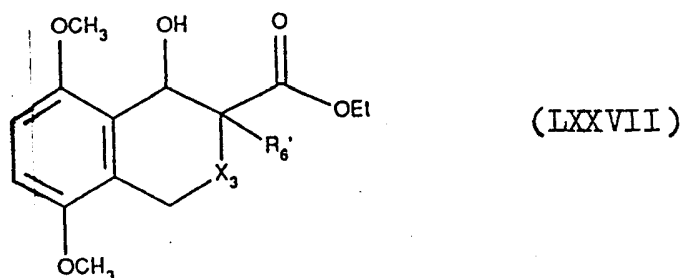
(LXXV),

hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce LXXV za kyse-  
lých podmínek na benzaldehyd obecného vzorce LXXVI



(LXXVI),

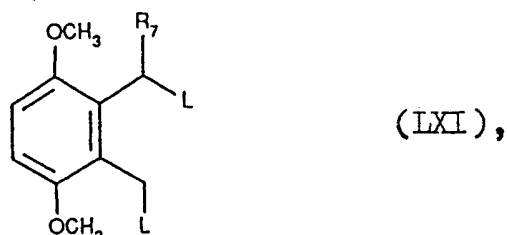
cyklizaci sloučeniny obecného vzorce LXXVI za bazických podmínek na sloučeninu obecného vzorce LXXVII



a konverzi sloučeniny obecného vzorce LXXVII na sloučeninu obecného vzorce LXV.

199. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce LXV podle bodu 198, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje následující stupně:

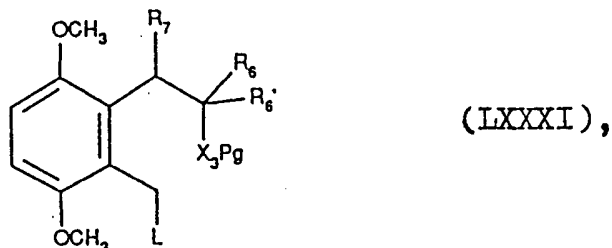
reakci sloučeniny obecného vzorce LXI



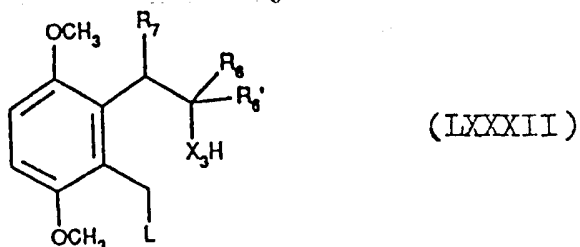
v němž L znamená substituovatelný atom nebo skupinu, v přítomnosti báze se sloučeninou obecného vzorce LXXX



v němž R6 a/nebo R6' znamená s výhodou elektronakceptorovou skupinu a Pg znamená chránicí skupinu, za vzniku a-  
duktu obecného vzorce LXXXI

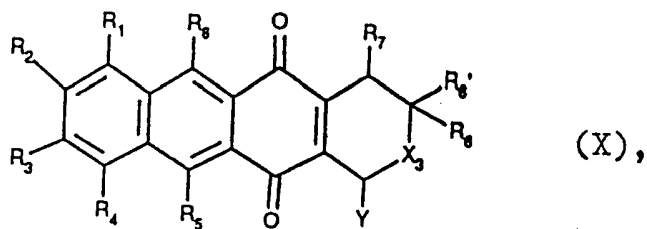


odstranění chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce LXXXI za vzniku sloučeniny obecného vzorce LXXXII



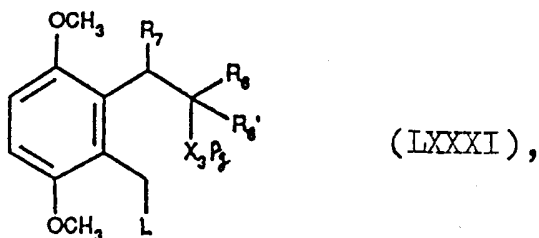
a cyklizaci sloučeniny obecného vzorce LXXXII za bazických podmínek na sloučeninu obecného vzorce LXV.

200. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce X

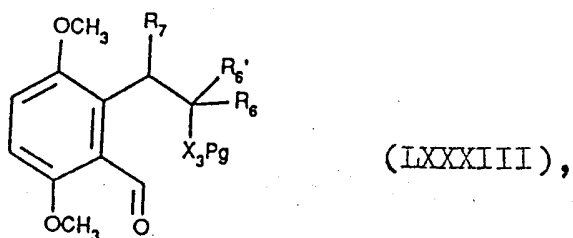


v němž  $R_1$  až  $R_8$ ,  $R_6'$ , Y a  $X_3$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, vyznačující se tím, že tento způsob obsahuje následující stupně:

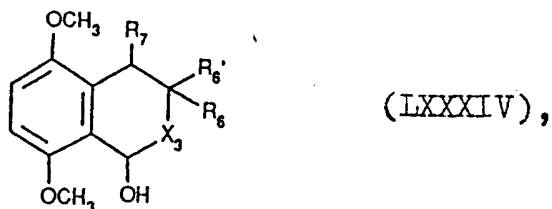
oxidaci sloučeniny obecného vzorce LXXXI



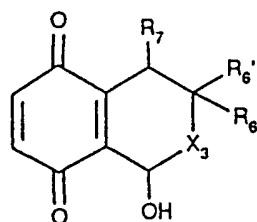
v němž Pg znamená chránicí skupinu na sloučeninu obecného vzorce LXXXIII



odstranění chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce LXXXIII a její cyklizaci za bazických podmínek na meziprodukt obecného vzorce LXXXIV

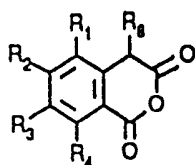


oxidaci sloučeniny obecného vzorce LXXXIV na sloučeninu obecného vzorce LXXXV



(LXXXV),

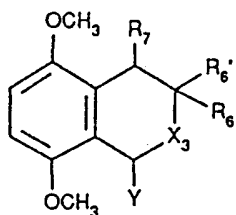
konversi sloučeniny obecného vzorce LXXXV na sloučeninu obecného vzorce XII reakcí se sloučeninou obecného vzorce XXIII



(XXIII)

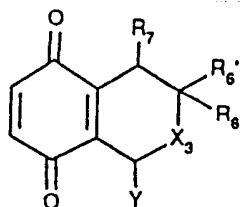
a konversi sloučeniny obecného vzorce XII na sloučeninu obecného vzorce X.

201. Způsob podle bodu 200, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvedená sloučenina obecného vzorce X získává tak, že se sloučenina obecného vzorce LXXXIV převede na sloučeninu obecného vzorce LXXXVI



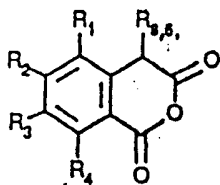
(LXXXVI),

oxidací sloučeniny obecného vzorce LXXXVI se získá sloučenina obecného vzorce LXXXVII



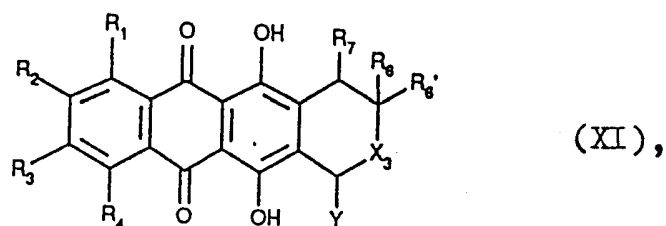
(LXXXVII)

a sloučenina obecného vzorce LXXXVII se nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce XXIII



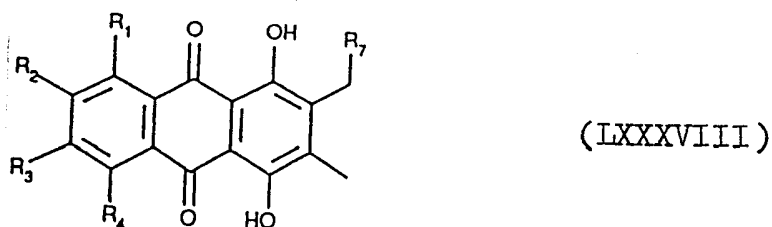
(XXIII).

202. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XI

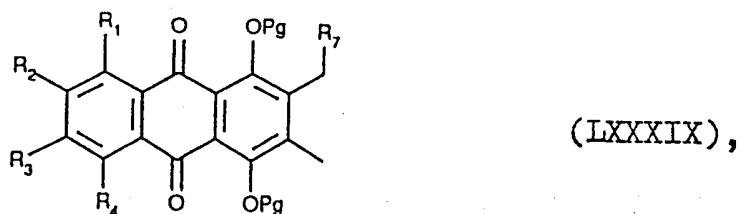


v němž  $R_1$  až  $R_8$ ,  $R_6$ ,  $X_3$  a  $Y$  znamenají jak uvedeno v bodu 1, vyznačující se tím, že tento způsob obsahuje následující stupně:

chránění sloučeniny obecného vzorce LXXXVIII

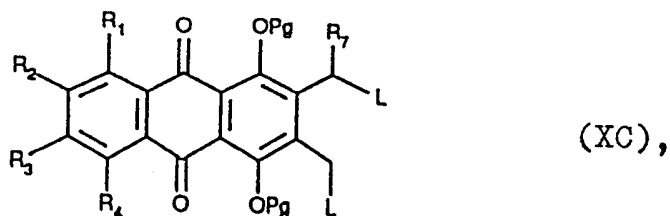


za vzniku sloučeniny obecného vzorce LXXXIX



kde  $Pg$  znamená chránicí skupinu,

konversi sloučeniny obecného vzorce LXXXIX na sloučeninu obecného vzorce XC

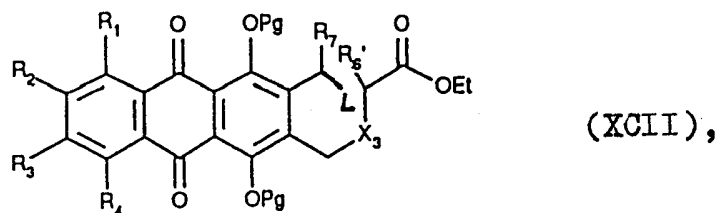


v němž  $L$  znamená substituovatelný atom nebo substituovatelnou skupinu,

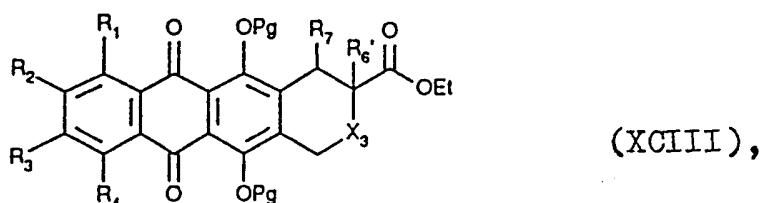
reakci sloučeniny obecného vzorce XC se sloučeninou obecného vzorce LXII



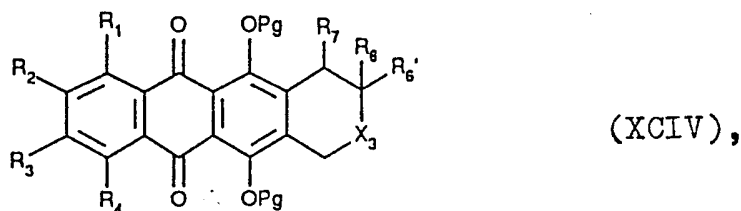
za bazických podmínek na sloučeninu obecného vzorce XCII



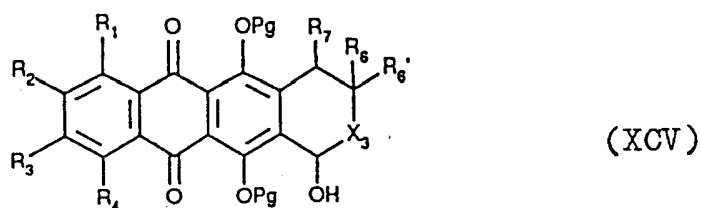
cyklizaci sloučeniny obecného vzorce XCII na sloučeninu obecného vzorce XCIII



konversi sloučeniny obecného vzorce XCIII na sloučeninu obecného vzorce XCIV



oxidaci sloučeniny obecného vzorce XCIV na sloučeninu obecného vzorce XCV

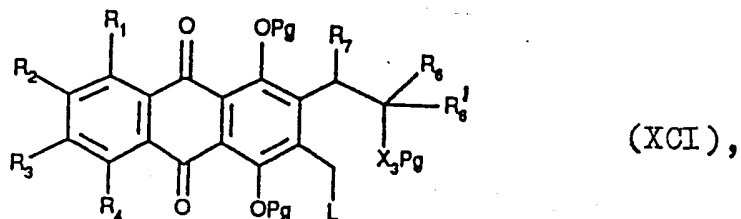


a konversi sloučeniny obecného vzorce XCV na sloučeninu obecného vzorce XI.

203. Způsob podle bodu 202, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se uvedená sloučenina obecného vzorce XI získává reakcí sloučeniny obecného vzorce XC se sloučeninou obecného vzorce LXXX

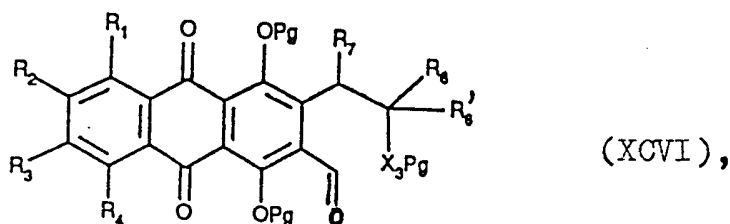


v němž  $R_6$  a/nebo  $R_6'$  znamená elektronakceptorovou skupinu, za vzniku aduktu obecného vzorce XCI



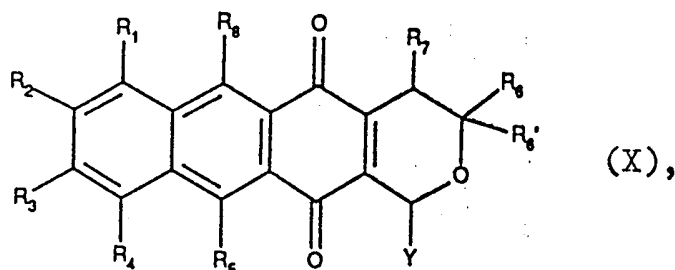
která se cyklizuje na sloučeninu obecného vzorce XCIII a ta se pak převede na sloučeninu obecného vzorce XI.

204. Způsob podle bodu 203, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se uvedená sloučenina obecného vzorce XI získává tak, že se uvedená sloučenina obecného vzorce XCI zoxiduje na sloučeninu obecného vzorce XCVI



z tohoto meziproductu se odstraní chránicí skupina a tato sloučenina obecného vzorce XCVI se zcyklizuje na sloučeninu obecného vzorce XCV, která se pak převede na sloučeninu obecného vzorce XI.

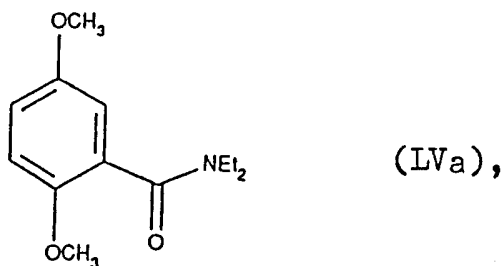
205. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce X



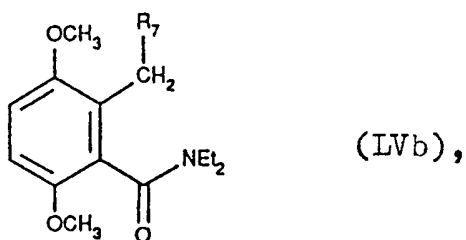
v němž  $R_1$  až  $R_5$ ,  $R_6'$ ,  $R_6$  až  $R_8$  a Y znamenají jak uvedeno v bodu 1, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že obsahuje následující stupně:

reakci 2,5-dimethoxybenzoové kyseliny s chloridem kyseliny šťavelové v přítomnosti báze a potom s diethyl-

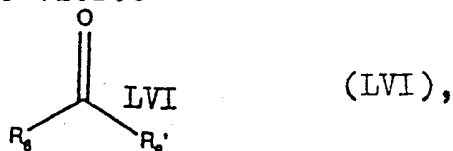
aminem, čímž se získá benzamid vzorce LVa



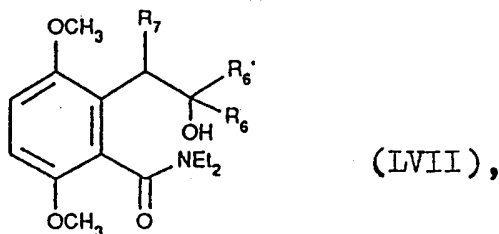
reakci sloučeniny obecného vzorce LVa se silnou bází v rozpouštědle, kterou se získá lithná sůl, která se pak nechá reagovat s elektrofilním činidlem obecného vzorce  $L-CH_2R_7$ , v němž  $R_7$  znamená jak uvedeno v bodu 191 a L znamená substituovatelný atom nebo skupinu za vzniku benzoderivátu obecného vzorce LVb



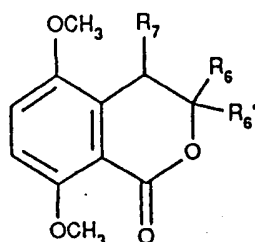
reakci tohoto benzoderivátu obecného vzorce LVb s elektrofilem obecného vzorce LVI



v němž  $R_6$  a  $R_6'$  znamenají jak shora uvedeno, v přítomnosti silné báze v rozpouštědle za vzniku aduktu obecného vzorce LVII

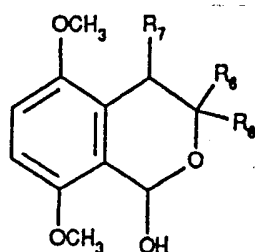


v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak shora uvedeno, cyklizaci aduktu obecného vzorce LXVII v přítomnosti kyseliny na isochromanon obecného vzorce LVIII



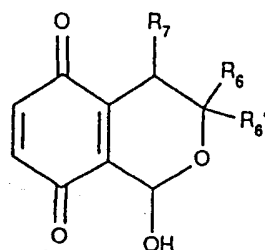
(LVIII),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak shora uvedeno,  
redukci sloučeniny obecného vzorce LVIII hydridem  
na hydroxyisochroman obecného vzorce XXXIII



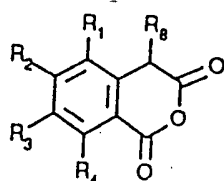
(XXXIII),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak shora uvedeno,  
oxidativní demethylaci sloučeniny obecného vzorce  
XXXIII dusičnanem amoceričitým na isochromandion obecného  
vzorce XXXIV



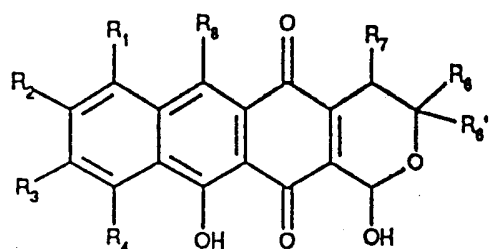
(XXXIV),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak shora uvedeno,  
popřípadě kondenzaci sloučeniny obecného vzorce  
XXXIV s anhydridem kyseliny homoftalové obecného vzorce  
XXIII



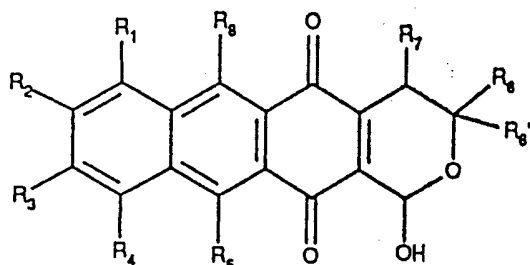
XXIII),

v němž  $R_1$  až  $R_4$  znamenají jak shora uvedeno, v přito-  
mnosti silné báze v rozpouštědle na tetracyklus obecného  
vzorce XL



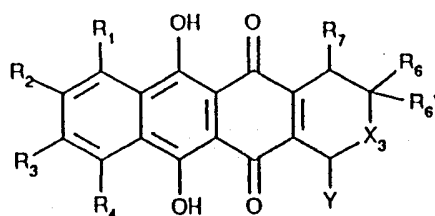
(XL),

v němž  $R_1$  až  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $R_8$  znamenají jak shora uvedeno, převedení sloučeniny obecného vzorce XL na tetra-cyklický meziprodukt obecného vzorce XII



(XII),

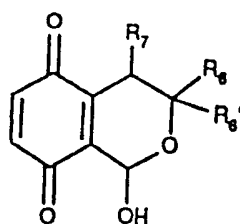
v němž  $R_1$  až  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  a  $R_8$  znamenají jak shora uvedeno, a konversi meziproduktu obecného vzorce XII na sloučeninu obecného vzorce X



(X),

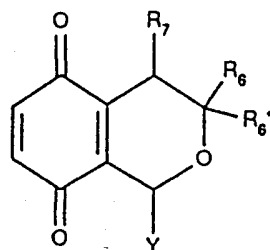
v němž  $R_1$  až  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  a Y znamenají jak shora uvedeno, via interkonverzi hydroxylové skupiny ve sloučenině obecného vzorce XII na skupinu Y, která znamená jak shora uvedeno, známými způsoby.

206. Způsob podle bodu 205, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce XXXIV



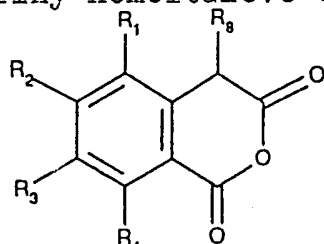
(XXXIV),

v němž  $R_6$ ,  $R_6'$  a  $R_7$  znamenají jak shora uvedeno, převede na isochromandion obecného vzorce LIX



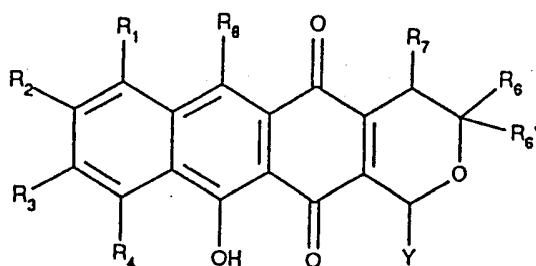
(LIX),

v němž  $R_6'$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  a  $Y$  znamenají jak uvedeno, transformací hydroxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce XXXIV na jednu ze skupin  $Y$  shora uvedených známými způsoby, sloučenina obecného vzorce LIX se nechá reagovat s anhydridem kyseliny homoftalové obecného vzorce XXIII



(XXIII),

v němž  $R_1$  až  $R_4$  a  $R_8$  znamenají jak uvedeno, v přítomnosti silné báze, čímž se získá tetracyklický derivát obecného vzorce LX



(LX),

v němž  $R_1$  až  $R_4$ ,  $R_6'$ ,  $R_6$  až  $R_8$  a  $Y$  znamenají jak uvedeno, a tato sloučenina obecného vzorce LX se převede na sloučeninu obecného vzorce X známými způsoby.

Zastupuje: