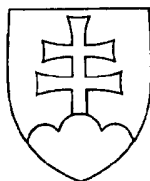


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1150-98**  
(22) Dátum podania prihlášky: **5. 3. 1997**  
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 6. 2004**  
Vestník ÚPV SR č.: **6/2004**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **8/51491, 8/183667, 9/29185**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **8. 3. 1996**  
**12. 7. 1996, 13. 2. 1997**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP, JP, JP**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **12. 3. 1999**  
Vestník ÚPV SR č.: **03/1999**  
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti:  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/JP97/00677**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO97/32871**

(11) Číslo dokumentu:

# 283 970

(13) Druh dokumentu: **B6**

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

**C07D 307/93**  
C07D 311/94  
C07D 491/04  
A61K 31/40  
A61K 31/34  
A61K 31/35  
C07D 317/70  
C07D 263/56  
C07D 263/58

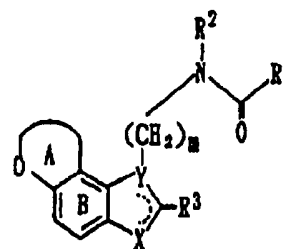
(73) Majiteľ: **Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka-shi, Osaka, JP;**

(72) Pôvodca: **Ohkawa Shigenori, Takatsuki-shi, Osaka, JP;**  
**Uchikawa Osamu, Kobe-shi, Hyogo, JP;**  
**Fukatsu Kohji, Kobe-shi, Hyogo, JP;**  
**Miyamoto Masaomi, Takarazuka-shi, Hyogo, JP;**

(74) Zástupca: **Obertáš Július, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Tricyklické zlúčeniny, spôsob výroby a farmaceutický prípravok ich obsahujúci**

(57) Anotácia:  
Opisuje sa zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom R<sup>1</sup> znamená prípadne substituovanú uhlíkovú skupinu, aminoskupinu alebo heterocyklickú skupinu, R<sup>2</sup> znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhlíkovú skupinu, R<sup>3</sup> znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhlíkovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu, X znamená skupinu CHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>, atóm kyslíka alebo atóm síry, kde R<sup>4</sup> znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhlíkovú skupinu, Y znamená atóm uhlíka, skupinu CH alebo atóm dusíka, kruh A znamená prípadne substituovaný 5- až 7-článkový kruh, kruh B znamená prípadne substituovaný benzénový kruh na jej výrobu a farmaceutický prostriedok, ktorý ju obsahuje.



(I)

**Oblasť techniky**

Predložený vynález sa týka tricyklickej zlúčeniny s vyvíkajúcou väzbovou afinitou na melatonínový receptor, spôsobu jej výroby a jej použitia.

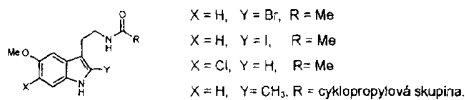
**Doterajší stav techniky**

Melatonin (N-acetyl-5-metoxytryptamín) je hormón syntetizovaný a sekretovaný hlavne v epifýze, ktorého množstvo stúpa v prostredí tmy a klesá v prostredí svetla. Melatonin má potlačovanie na pigmentové bunky a samičie žľazy a pôsobí ako synchronný faktor biologických hodín, pričom sa zúčastňuje prenosu fotoperiodického kódu. Očakáva sa teda, že melatonin sa bude používať na liečenie ochorení súvisiacich s aktivitou melatonínu, ako sú poruchy reprodukcie a endokrinné poruchy, poruchy rytmu spánku - prebudenie, syndróm pásmovej choroby a rôzne poruchy súvisiace so starnutím atď.

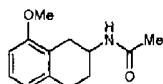
Nedávno sa opísalo, že produkcia melatonínu by mohla nastaviť hodiny telesného starnutia (pozri Ann. N. Y. Acad. Sci. 719, 456 až 460 (1994)). Ako sa však už skôr opísalo, melatonin sa ľahko metabolizuje metabolickými enzýmami in vivo (pozri Clinical Examinations 38(11), 282 až 284 (1994)). Nedá sa teda povedať, že melatonin je vhodný ako farmaceutická látka.

Známe sú rôzne agonisty a antagonisy melatonínu, ako sú tie, ktoré sa uvádzajú nižšie.

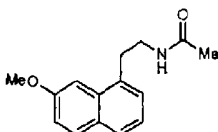
1. Európska patentová prihláška A 578 620 opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca



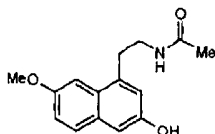
2. Európska patentová prihláška A 420 064 opisuje zlúčeninu vzorca



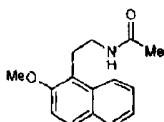
3. Európska patentová prihláška A 447 285 opisuje zlúčeninu vzorca



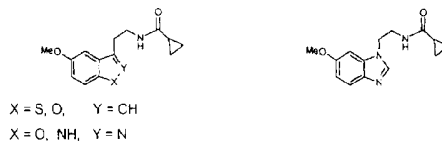
4. Európska patentová prihláška A 662 471 opisuje zlúčeninu vzorca



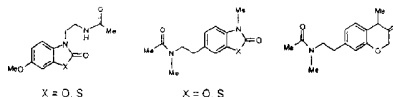
5. Európska patentová prihláška A 591 057 opisuje zlúčeninu vzorca



6. Európska patentová prihláška A 527 687 opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca

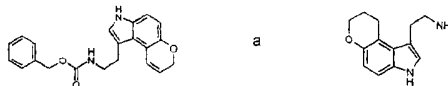


7. Európska patentová prihláška A 506 539 opisuje zlúčeniny všeobecného vzorca



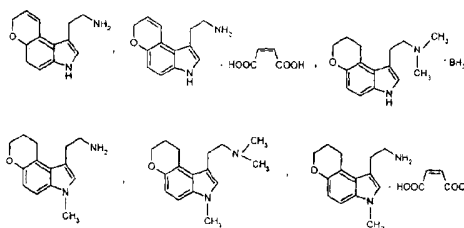
Známe sú tricyklické polycyklické zlúčeniny alebo polycyklické zlúčeniny s viacej kruhmi s cyklickou éterovou skupinou, ako sú tie, ktoré sa uvádzajú neskôr.

1. Zlúčeniny vzorcov



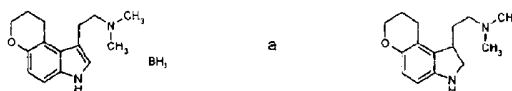
sa opisujú v Tetrahedron Lett. 36, 7019 (1995).

2. Zlúčeniny vzorcov



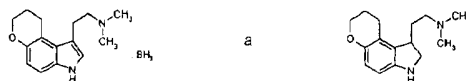
sa opisujú v J. Med. Chem. 35, 3625 (1992).

3. Zlúčeniny vzorcov



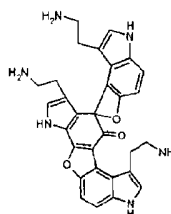
sa opisujú v Tetrahedron 48, 1039 (1992).

4. Zlúčeniny vzorcov



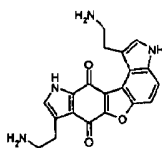
sa opisujú v Tetrahedron Lett. 32, 3345 (1991).

5. Zlúčenina vzorca



sa opisuje v Bioorg. Chem. 18, 291 (1990).

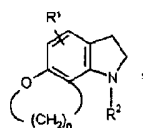
6. Zlúčenina vzorca



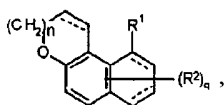
sa opisuje v J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem. 278, 249 (1990).

Neexistuje však žiadna správa týkajúca sa vzájomného vzťahu medzi týmito zlúčeninami a melatoninovými receptormi.

Ako tricyklické zlúčeniny s afinitou na melatoninový receptor sú známe zlúčeniny všeobecného vzorca



v ktorom  $R^1$  znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,  $R^2$  znamená skupinu všeobecného vzorca  $-CR^3R^4(CH_2)_pNR^5COR^6$  (v ktorom  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  znamenajú rovnakú alebo rozdielnú skupinu a každá znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a  $R^6$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka),  $n$  znamená číslo od 2 do 4 a  $p$  znamená číslo od 1 do 4 (spis WO-A-9517405) a zlúčeniny všeobecného vzorca



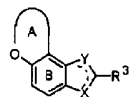
v ktorom  $R^1$  znamená skupinu všeobecného vzorca  $-CR^3R^4(CH_2)_pNR^5COR^6$  (v ktorom  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  znamenajú rovnakú alebo rozdielnú skupinu a každá znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a  $R^6$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka),  $R^2$  znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $OR^7$  alebo  $CO_2R^7$  (v ktorých  $R^7$  znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka) s tým, že ak  $q$  znamená číslo 2, každá zo skupín  $R^2$  znamená rovnakú alebo rozdielnú skupinu a každá znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu  $OR^7$  alebo skupinu  $CO_2R^7$ ,  $n$  znamená číslo 0 až 2,  $p$  znamená číslo 1 až 4 a  $q$  znamená číslo 1 alebo 2 (spis WO-A-9529173).

Očakáva sa, že agonisty melatonínu, ktoré majú iné štruktúry ako melatonín a vynikajúcu väzbovú afinitu na melatoninový receptor, vynikajúcu intracerebrálnu mobilitu a vynikajúcu metabolickú stabilitu, budú ako farmaceutické liečivo účinnejšie ako melatonín.

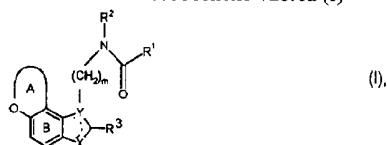
V súčasnej dobe nie je známa žiadna zlúčenina, ktorá by bola celkom uspokojivá, pokiaľ ide o jej aktivitu na receptor melatonínu, jej metabolickú stabilitu a intracerebrálnu mobilitu. Vážne sa teda požaduje vyvinúť také zlúčeniny, ktoré sa líšia od uvedených známych zlúčenín v pomeroch ich chemickej štruktúry, ktoré majú vynikajúcu agonistickú alebo antagonistickú aktivitu na receptor melatonínu a ktoré sú preto úplne uspokojivé na použitie v lekárske ako farmaceutické prostriedky.

## Podstata vynálezu

Predložený vynález sa týka novej zlúčeniny, ktorá sa vyznačuje tým, že má  $R^1$ CO-amino-alkylén(s 1 až 4 atómami uhlíka)ovú skupinu (v ktorej  $R^1$  znamená ako sa tu ďalej uvádza) na skupine Y časti základného skeletu všeobecného vzorca



v ktorom všetky symboly znamenajú ako sa tu ďalej uvádza, a ktorá znamená zlúčeninu všeobecného vzorca (I)



v ktorom  $R^1$  znamená prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu, prípadne substituovanú aminovú skupinu alebo prípadne substituovanú heterocyklickú skupinu.

$R^2$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu,

$R^3$  znamená atóm vodíka, prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu alebo prípadne substituovanú heterocyklickú skupinu,

X znamená skupinu  $CHR^4$ ,  $NR^4$ , atóm kyslíka alebo atóm síry, kde  $R^4$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu,

Y znamená atóm uhlíka, skupinu CH alebo atóm dusíka s tým, že ak X znamená skupinu  $CH_2$ , Y znamená atóm uhlíka alebo skupinu CH,

... znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu,

kruh A znamená prípadne substituovaný 5- až 7-článkový heterocyklický kruh obsahujúci atóm kyslíka,

kruh B znamená prípadne substituovaný benzénový kruh a  $m$  znamená číslo 1 až 4,

alebo jej soľ (tu sa ďalej označuje ako zlúčenina všeobecného vzorca (I)), ktorá ma neočakávane dobrú väzbovú afinitu na receptor melatonínu ako agonista melatonínu a je teda dostatočne uspokojivá na použitie v lekárske ako farmaceutické prostriedky.

Predložený vynález poskytuje:

1. zlúčeninu všeobecného vzorca (I),
2. zlúčeninu podľa predchádzajúceho odseku ad 1., v ktorom  $R^1$  znamená

i) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karboxylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karboxylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlí-

ka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny,  
 ii) aminovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 alebo 2 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinyllovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka a arylovej skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka, každá z nich môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxoskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny, alebo  
 iii) 5- až 14-článkovú heterocyklickú skupinu, ktorá vedľa atómov uhlíka obsahuje 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, pričom táto skupina môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, alkinyllovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, aralkylovej skupiny so 7 až 11 atómami uhlíka, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aryloxyskupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, formylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, karboxylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aralkyloxy(so 7 až 11 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, oxoskupiny, amidinovej skupiny, iminovej skupiny, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, 3- až 6-článkovej cyklickej aminovej skupiny, alkylendioxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, hydroxylovej skupiny, nitroskupiny, kyanovej skupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfínovej skupiny, fosfónovej skupiny, sulfamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)tioskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)tioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfínylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfínylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfonylovej skupiny a aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfonylovej skupiny.  
 $R^3$  znamená i) atóm vodíka alebo ii) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinyllovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej

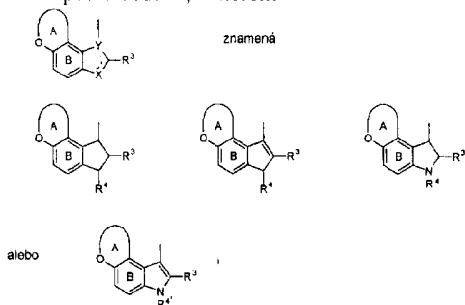
skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny.

$R^3$  znamená i) atóm halogénu, ii) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinyllovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxoskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny, alebo iii) 5- až 14-článkovú heterocyklickú skupinu, ktorá vedľa atómov uhlíka obsahuje 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, pričom táto skupina môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, alkinyllovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, aralkylovej skupiny so 6 až 11 atómami uhlíka, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aryloxyskupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, formylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, karboxylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aralkyloxy(so 7 až 11 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, oxoskupiny, amidinovej skupiny, iminovej skupiny, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, 3- až 6-článkové cyklické aminové skupiny, alkylendioxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, hydroxylovej skupiny, nitroskupiny, kyanovej skupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfínovej skupiny, fosfónovej skupiny, sulfamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)tioskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)tioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfínylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfínylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)tioskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfínylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfínylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)



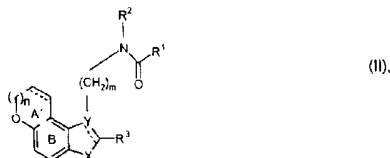
mami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylamínovej skupiny, alebo vi) alkyléndioxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka,

3. zlúčeninu podľa bodu 1., v ktorom



kde  $R^4$  znamená prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu a ďalšie symboly znamenajú ako je uvedené.

4. zlúčeninu podľa bodu 1, ktorá znamená zlúčeninu všeobecného vzorca (II)



v ktorom kruh A' znamená prípadne substituovaný heterocyklický kruh obsahujúci atóm kyslíka, n znamená číslo 0 až 2,

----- a ----- majú rovnaký alebo rozličný význam a každý z nich znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu a ostatné symboly znamenajú ako je uvedené v bode 1.,

5. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom  $R^1$  znamená i) prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ii) prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, iii) prípadne substituovanú alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, iv) prípadne substituovanú aryllovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, v) prípadne substituovanú mono- alebo di-alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)amínovú skupinu, vi) prípadne substituovanú aryl(so 6 až 14 atómami uhlíka)amínovú skupinu alebo vii) prípadne substituovanú 5- alebo 6-článkovú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje atóm dusíka,

6. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom  $R^1$  znamená prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

7. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom  $R^2$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

8. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom  $R^2$  znamená atóm vodíka,

9. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom  $R^3$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu,

10. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom  $R^3$  znamená atóm vodíka,

11. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom  $R^4$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

12. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom X znamená skupinu  $CHR^4$ ,

13. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom X znamená skupinu  $CHR^4$  a ----- je jednoduchá väzba,

14. zlúčeninu podľa bodu 13, v ktorom X znamená skupinu  $CH_2$ ,

15. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom X znamená skupinu  $NR^4$ ,

16. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom Y znamená atóm uhlíka alebo skupinu  $CH$ ,

17. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom Y znamená skupinu  $CH$ ,

18. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom m znamená číslo 2,

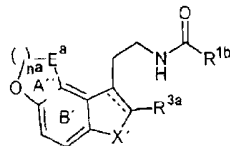
19. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom kruh A znamená tetrahydrofuránový kruh,

20. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom kruh A je nesubstituovaný,

21. zlúčeninu podľa bodu 1, v ktorom kruh B je nesubstituovaný,

22. zlúčeninu podľa bodu 4, v ktorom n znamená číslo 0 alebo 1,

23. zlúčeninu podľa bodu 1, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca



v ktorom  $R^{1b}$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

X' znamená skupinu  $CH_2$ , NH alebo NCHO,

----- znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu,

$R^{3a}$  znamená atóm vodíka alebo fenylovú skupinu,

$E^a$  znamená skupinu  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $CH_2O$ ,  $CH=N$ ,  $CONH$  alebo  $CH_2NH$ ,

$n^a$  znamená číslo 0 alebo 1,

kruh A'' znamená 5- alebo 6-článkovú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm kyslíka, ktorý môže byť substituovaný 1 alebo 2 alkylovými skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanými hydroxylovou skupinou a kruh B' znamená benzénový kruh, ktorý môže byť substituovaný atómom halogénu,

24. zlúčeninu podľa bodu 23, v ktorom ----- znamená jednoduchú väzbu a X' znamená skupinu NH,

25. zlúčeninu podľa bodu 1, ktorou je (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-in-deno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,

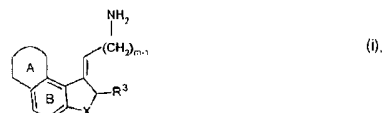
26. zlúčeninu podľa bodu 1, ktorou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)etyl]propionamid,

27. zlúčeninu podľa bodu 1, ktorou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)etyl]butyramid,

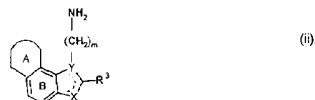
28. zlúčeninu podľa bodu 1, ktorou je N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,

29. zlúčeninu podľa bodu 1, ktorou je N[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid,

30. spôsob výroby zlúčeniny podľa bodu 1, ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (i)



v ktorom všetky symboly znamenajú ako je uvedené v bode 1 alebo všeobecného vzorca (ii)

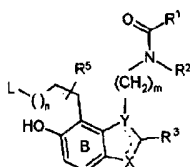


v ktorom všetky symboly znamenajú ako je uvedené, alebo jej soli, so zlúčeninou všeobecného vzorca



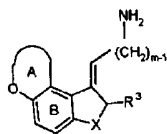
v ktorom  $R^1$  znamená ako je uvedené, alebo jej soli alebo reaktívnym derivátom, a ak je to potrebné, výsledná zlúčenina sa podrobí redukcii a/alebo alkylácii,

31. spôsob výroby zlúčeniny podľa bodu 4, podľa ktorého sa zlúčenina všeobecného vzorca



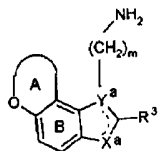
v ktorom  $R^5$  znamená atóm vodíka, atóm halogénu, prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxykupinu, hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyanovú skupinu alebo prípadne substituovanú aminovú skupinu, L znamená odchádzajúcu skupinu a ostatné symboly znamenajú ako je uvedené, alebo sa jej soľ podrobí cyklizácii, a ak je to potrebné, výsledná zlúčenina sa podrobí redukcii,

32. zlúčeninu všeobecného vzorca



v ktorom symboly znamenajú ako je uvedené, alebo jej soľ

33. zlúčeninu všeobecného vzorca



v ktorom  $X^a$  znamená skupinu  $\text{CHR}^{4a}$ ,  $\text{NR}^{4a}$ , atóm kyslíka alebo atóm síry, kde  $R^{4a}$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu,  $Y^a$  znamená atóm uhlíka, skupinu CH alebo atóm dusíka s tým, že ak  $X^a$  znamená skupinu NH,  $Y^a$  znamená skupinu CH alebo atóm dusíka, a ďalšie symboly znamenajú ako je uvedené, alebo jej soľ,

34. farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje zlúčeninu podľa uvedeného bodu 1,

35. prostriedok podľa uvedeného bodu 34, ktorý má väzbovú afinitu na melatonínový receptor,

36. prostriedok podľa bodu 35, ktorý je regulačným činidlom srdcového rytmu,

37. prostriedok podľa bodu 35, ktorý je regulačným činidlom rytmu spánok-bdenie,

38. prostriedok podľa bodu 35, ktorý je regulačným činidlom syndrómu zmeny časovej zóny a

39. prostriedok podľa bodu 35, ktorý je terapeutickým činidlom pre poruchy spánku.

„Uhl'ovodíková skupina“ v „prípade substituovanej uhl'ovodíkovej skupiny“, ako sa na ňu odkazuje v tomto vynáleze, zahŕňa napríklad alifatickú uhl'ovodíkovú skupinu, monocyklickú nasýtenú uhl'ovodíkovú skupinu, aromatickú uhl'ovodíkovú skupinu atď., výhodne s 1 až 16 atómami uhlíka. Konkrétne zahŕňa napríklad alkylovú skupinu, alke-

nylovú skupinu, alkylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu, arylovú skupinu atď.

„Alkylová skupina“ znamená napríklad výhodne nižšiu alkylovú skupinu. Všeobecne zahŕňa alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek. butylová, terc. butylová, pentylová, hexylová skupina atď.

„Alkenylová skupina“ znamená napríklad výhodne nižšiu alkenylovú skupinu. Všeobecne zahŕňa alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je vinylová, 1-propenylová, alylová, izopropenylová, butenylová, izobutenylová skupina atď.

„Alkinylová skupina“ znamená napríklad výhodne nižšiu alkinylovú skupinu. Všeobecne zahŕňa alkinylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je etinylová, propargylová, 1-propinylová skupina atď.

„Cykloalkylová skupina“ znamená napríklad výhodne nižšiu cykloalkylovú skupinu. Všeobecne zahŕňa cykloalkylové skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, ako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová skupina atď.

„Arylová skupina“ znamená výhodne arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, medzi ktoré patrí napríklad fenyllová, 1-naftylová, 2-naftylová, bifenylylová, 2-antrylová skupina atď. Z nich sa zvyčajne používa fenyllová skupina.

Medzi substituenty „uhl'ovodíkovej skupiny“, prípadne substituovanej uhl'ovodíkovej skupiny“ patrí napríklad atóm halogénu (napr. atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu atď.), nitroskupina, kyanoskupina, hydroxylová skupina, prípadne halogénovaná nižšia alkylová skupina (napr. prípadne halogénovaná alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, chlórmetylová, difluórmetylová, trichlórmetylová, trifluórmetylová, etylová, 2-brómetylová, 2,2,2-trifluóretylová, pentafluóretylová, propylová, 3,3,3-trifluórpropylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek. butylová, terc. butylová, 4,4,4-trifluórbutylová, pentylová, izopentylová, neopentylová, 5,5,5-trifluórpentylová, hexylová, 6,6,6-trifluórhexylová skupina atď.), nižšia alkoxykupina (napr. alkoxykupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metoxykupina, etoxykupina, propoxykupina, izopropoxykupina, butoxykupina, izobutoxykupina, pentyloxykupina, hexyloxykupina atď.), aminová skupina, mono-nižšia alkylaminová skupina (napr. monoalkyl(s) 1 až 6 atómami uhlíka)aminová skupina, ako je metylaminová skupina, etylaminová skupina atď.), di-nižšia alkylaminová skupina (napr. di-nižšia alkyl(s) 1 až 6 atómami uhlíka)aminová skupina, ako je dimetylaminová skupina, dietylaminová skupina atď.), karboxylová skupina, nižšia alkylkarbonylová skupina (napr. alkyl(s) 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylová skupina, ako je acetylová skupina, propionylová skupina atď.), nižšia alkoxykarbonylová skupina (napr. alkoxy(s) 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylová skupina, ako je metoxykarbonylová skupina, etoxykarbonylová skupina, propoxykarbonylová skupina, butoxykarbonylová skupina atď.), karbamoylová skupina, mono-nižšia alkylkarbamoylová skupina (napr. monoalkyl(s) 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylová skupina, ako je metylkarbamoylová skupina, etylkarbamoylová skupina atď.), di-nižšia alkylkarbamoylová skupina (napr. dialkyl(s) 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylová skupina, ako je dimetylkarbamoylová skupina, dietylkarbamoylová skupina atď.), arylkarbamoylová skupina (napr. aryl(so) 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylová skupina, ako je fenylkarbamoylová skupina, naftykarbamoylová skupina atď.), arylová skupina (napr. arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenyllová skupina, naftylová skupina atď.), aryloxykupina (napr. aryloxykupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenyl-

xyskupina, naftyloxyskupina atď.), prípadne halogénovaná nižšia alkylylkarbonylamínová skupina (napr. prípadne halogénovaná alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylamínová skupina, ako je acetylamínová skupina, trifluóracetylamínová skupina atď.), oxoskupina atď. „Uhlíkovodíková skupina“ „prípadne substituované uhlíkovodíkové skupiny“ môže mať 1 až 5, výhodne 1 až 3 substituenty, ktoré sú vybrané z uvedených substituentov, v ktorýchkoľvek substituovaných polohách tejto skupiny. Ak počet substituentov je dva alebo viacej, každý z týchto substituentov môže byť rovnaký alebo rôzny.

„Heterocyklická skupina“ v „prípadne substituovanej heterocyklickej skupine“, ako sa tu ňu odkazuje, zahŕňa napríklad 5- až 14-článkovú (výhodne 5- až 10-článkovú) mono- až tri-cyklickú (výhodne mono- alebo di-cyklickú) heterocyklickú skupinu, každú s jedným alebo dvoma druhmi 1 až 4 (výhodne 1 až 3) heteroatómov vybraných z atómu dusíka, kyslíka a síry, vedľa atómov uhlíka. Konkrétne zahŕňa napríklad 5-článkovú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 heteroatómami vybranými z atómu kyslíka, síry a dusíka, vedľa atómov uhlíka, ako je 2- alebo 3-tienylová, 2- alebo 3-furylová, 1-, 2- alebo 3-pyrolidínová, 1-, 2- alebo 3-pyrolidinylová, 2-, 4- alebo 5-oxazolyllová, 3-, 4- alebo 5-izoxazolyllová, 2-, 4- alebo 5-tiazolyllová, 3-, 4- alebo 5-izotiazolyllová, 3-, 4- alebo 5-pyrazolyllová, 2-, 3- alebo 4-pyrazolidinylová, 2-, 4- alebo 5-imidazolyllová, 1,2,3-triazolyllová, 1,2,4-triazolyllová, 1H- alebo 2H-tetrazolyllová, 6-článkovú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 heteroatómami vybranými z atómov kyslíka, síry a dusíka, vedľa atómov uhlíka, ako je 2-, 3- alebo 4-pyridyllová, N-oxido-2-, 3- alebo 4-pyridyllová, 2-, 4- alebo 5-pyrimidinylová, N-oxido-2-, 4- alebo 5-pyrimidinylová, tiomorfolinylová, morfolinylová, piperidínová, 2-, 3- alebo 4-piperidyllová, tiopyranylová, 1,4-oxazinylová, 1,4-tiazinylová, 1,3-tiazinylová, piperazinylová, triazinylová, 3- alebo 4-pyridazinylová, pyrazinylová, N-oxido-3- alebo 4-pyridazinylová, di- alebo tri-cyklickú kondenzovanú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 heteroatómami vybranými z atómu kyslíka, síry a dusíka, vedľa atómov uhlíka (výhodne skupinu, ktorá je vytvorená kondenzáciou uvedenej 5- alebo 6-článkovej cyklickej skupiny s jednou alebo dvoma 5- alebo 6-článkovými cyklickými skupinami, z ktorých každá má prípadne 1 až 4 heteroatómy vybrané z atómu kyslíka, síry a dusíka, vedľa atómov uhlíka), ako je indolylová, benzofurylová, benzotiazolyllová, benzoxazolyllová, benzimidazolyllová, chinolylová, izochinolylová, ftalazinylová, chinazolinylová, chinoxalinylová, indolidinylová, chinolidinylová, 1,8-naftyridinylová, dibenzofuranylová, karbazolyllová, akridinylová, fenantridinylová, chromanylová, fenotiazinylová, fenoxazinylová skupina atď. Z nich sú výhodné 5- až 7-článkové (výhodne 5- alebo 6-článkové) heterocyklické skupiny, každá s 1 až 3 heteroatómami vybranými z atómov kyslíka, síry a dusíka, vedľa atómov uhlíka.

Medzi substituenty „heterocyklickej skupiny“ „prípadne substituovanej heterocyklickej skupiny“ patria napríklad atóm halogénu (napr. atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu atď.), nižšia alkylová skupina (napr. nižšia alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek. butylová, terc. butylová, pentylová, hexylová skupina atď.), cykloalkylová skupina (napríklad cykloalkylová skupina s 3 až 6 atómami uhlíka, ako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová skupina atď.), nižšia alkylylová skupina (napr. nižšia alkylylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je etinylová, 1-propinylová, propargylová skupina atď.), nižšia alkenylová skupina (napr. alkenylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je vinylová,

alylová, izopropenylová, butenylová, izobutenylová skupina atď.), aralkylová skupina (napr. aralkylová skupina so 7 až 11 atómami uhlíka, ako je benzylová,  $\alpha$ -metylbzenzylová, fenetylová skupina atď.), arylová skupina (napr. arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenylová skupina, naftylová skupina atď., výhodne fenylová skupina), nižšia alkoxykupina (napr. alkoxykupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metoxykupina, etoxykupina, propoxykupina, izopropoxykupina, butoxykupina, izobutoxykupina, sek. butoxykupina, terc. butoxykupina atď.), aryloxykupina (napr. aryloxykupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenoxykupina atď.), nižšia alkanoylová skupina (napr. formylová skupina, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylová skupina, ako je acetylová, propionyllová, butyrylová a izobutyrylová skupina atď.), arylkarbonylová skupina (napr. aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylová skupina, ako je benzoylová skupina, naftylová skupina atď.), nižšia alkanoyloxyskupina (napr. formyloxyskupina, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonyloxyskupina, ako je acetyloxyskupina, propionylloxyskupina, butyryloxyskupina, izobutyryloxyskupina atď.), arylkarbonyloxyskupina (napr. aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonyloxyskupina, ako benzyloxyskupina, naftyloxyskupina atď.), karboxylová skupina, nižšia alkoxykarbonylová skupina (napr. alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylová skupina, ako je metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, propoxykarbonylová, izopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, izobutoxykarbonylová, terc. butoxykarbonylová skupina atď.), aralkoxykarbonylová skupina (napr. aralkyl(so 7 až 11 atómami uhlíka)oxykarbonylová skupina, ako je benzyloxykarbonylová skupina atď.), karbamoylová skupina, nižšia mono-, di- alebo tri-halogén-alkylová skupina (napr. mono-, di- alebo tri-halogén-alkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)ová skupina, ako je chlórmetyllová, dichlórmetyllová, trifluórmetyllová, 2,2,2-trifluóretyllová skupina atď.), oxoskupina, amidínová skupina, imínová skupina, aminová skupina, mono-nižšia alkylamínová skupina (napr. monoalkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminová skupina, ako je metylamínová skupina, etylamínová skupina, propylamínová skupina, izopropylamínová skupina, butylamínová skupina atď.), di-nižšia alkylamínová skupina (napr. dialkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminová skupina, ako je dimetylamínová skupina, dietylaminová skupina, dipropylaminová skupina, diizopropylaminová skupina, dibutylaminová skupina, metyletylamínová skupina atď.), 3- až 6-článková cyklická aminová skupina prípadne s 1 až 3 heteroatómami vybranými z atómov kyslíka, síry a dusíka, vedľa atómov uhlíka a jedného atómu dusíka (napr. 3- až 6-článková cyklická aminová skupina, ako je aziridinylová, azetidinylová, pyrrolidinylová, pyrrolinylová, pyrolová, imidazolyllová, pyrazolyllová, imidazolidinylová, piperidyllová, morfolinylová, dihydropyridyllová, pyridyllová, N-metylpiperazinylová, N-etyl-piperazinylová skupina atď.), alkyléndioxyskupina (napr. alkyléndioxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka, ako je metyléndioxyskupina, etyléndioxyskupina atď.), hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanová skupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, sulfinová skupina, fosfonová skupina, sulfamoylová skupina, monoalkylsulfamoylová skupina (napr. monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylová skupina, ako je N-metylsulfamoylová, N-etylsulfamoylová, N-propylsulfamoylová, N-izopropylsulfamoylová, N-butylsulfamoylová skupina atď.), dialkylsulfamoylová skupina (napr. dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylová skupina, ako je N,N-dimetylsulfamoylová, N,N-dietylsulfamoylová, N,N-dipropylsulfamoylová, N,N-dibutylsulfamoylová skupina atď.), alkyltioskupina (napr. alkyltioskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metyltioskupina, etyltioskupina,



propyltiioskupina, izopropyltiioskupina, butyltiioskupina, sek. butyltiioskupina, terc. butyltiioskupina atď.), aryltiioskupina (napr. aryltiioskupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je pentyltiioskupina, naftyltiioskupina atď.), nižšia alkylsulfínylová skupina (napr. alkylsulfínylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylsulfínylová, etylsulfínylová, propylsulfínylová, butylsulfínylová skupina atď.), arylsulfínylová skupina (napr. arylsulfínylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenylsulfínylová skupina, naftylsulfínylová skupina atď.), nižšia alkylsulfonylová skupina (napr. alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylsulfonylová, etylsulfonylová, propylsulfonylová, butylsulfonylová skupina atď.), arylsulfonylová skupina (napr. arylsulfonylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenylsulfonylová skupina, naftylsulfonylová skupina atď.) atď.

„Heterocyklická skupina“ „prípadne substituované heterocyklické skupiny“ môžu mať 1 až 5, výhodne 1 až 3 substituenty, ktoré sú vybrané z uvedených substituentov, v ktorejkoľvek zo substituovateľných polôh v skupine. V prípade, že táto skupina má dva alebo viacej substituentov, tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rozdielne.

„Prípadne substituovaná aminoskupina“ tak, ako sa tu označuje, zahŕňa aminové skupiny, kde každá má prípadne jeden alebo dva substituenty ako napríklad uvedené „prípadne substituované uhl'ovodíkové skupiny“. Medzi výhodné substituenty uvedenej „aminovej skupiny“ patria napríklad prípadne substituovaná alkylová skupina s 1 až 6 atómami a prípadne substituovaná arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka. Substituenty, ktoré môžu prípadne mať „alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka“ alebo „arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka“, sú napríklad rovnaké, aké môže prípadne mať uvedená „uhl'ovodíková skupina“.

„Nižšia alkylová skupina“ v „prípadne substituovanej nižšej alkylovej skupine“, ako sa tu na ňu odkazuje, zahŕňa napríklad alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek. butylová a terc. butylová skupina. Nižšia alkylová skupina môže mať prípadne 1 až 3 substituenty, ako sú tie, ktoré môže mať uvedená „uhl'ovodíková skupina“.

„Nižšia alkoxykupina“ v „prípadne substituovanej nižšej alkoxykupine“, ako sa tu na ňu odkazuje, zahŕňa napríklad alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metoxykupina, etoxykupina, propoxykupina, izopropoxykupina, butoxykupina, izobutoxykupina, sek. butoxykupina a terc. butoxykupina. Nižšie alkoxykupiny môžu mať prípadne 1 až 3 substituenty, rovnaké ako môže mať prípadne uvedená „uhl'ovodíková skupina“.

Medzi „prípadne substituovaný benzénový kruh“, ako sa tu na neho odkazuje, patrí napríklad taký benzénový kruh, ktorý má prípadne jeden alebo dva substituenty, ktoré sú vybrané z atómu halogénu (napr. atómu fluóru, chlóru, brómu, jódu atď.), prípadne substituované uhl'ovodíkové skupiny, prípadne substituované aminové skupiny, amidové skupiny (napríklad acylaminové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, ako je formamidoskupina, acetamidoskupina atď.), prípadne substituované nižšie alkoxykupiny a nižšie alkyléndioxyskupiny (napr. alkyléndioxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, ako je metyléndioxyskupina, etyléndioxyskupina atď.), v ktorejkoľvek zo substituovateľných polôh kruhu.

Pri tejto „prípadne substituovanej uhl'ovodíkovej skupiny“, „prípadne substituovanej aminovej skupiny“ a „prípadne substituovanej nižšej alkoxykupiny“ sa odkazuje na rovnaké skupiny, ako sú tie, ktoré sú podrobne opísané. V prípade, že táto „uhl'ovodíková skupina“, „aminová skupina“ a „nižšia alkoxykupina“ má každá dva alebo viacej

substituentov, tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne.

„Prípadne substituovaný benzénový kruh“ znamená výhodne taký benzénový kruh, ktorý je prípadne substituovaný 1 alebo 2 substituentmi vybranými z atómu halogénu (napr. atómu fluóru, chlóru, atď.), alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka (napríklad metylovej skupiny, etylovej skupiny atď.) a monoalkylaminovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka.

V uvedených všeobecných vzorcoch  $R^1$  znamená prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu, prípadne substituovanú aminovú skupinu alebo prípadne substituovanú heterocyklickú skupinu.

„Uhl'ovodíková skupina“ „prípadne substituované uhl'ovodíkové skupiny“ ako  $R^1$  znamená výhodne napríklad alkylovú skupinu (napr. alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová skupina atď.), alkenylovú skupinu (napr. alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je vinylová skupina atď.), alkinylovú skupinu (napr. alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je etinylová skupina), cykloalkylovú skupinu (napr. cykloalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová skupina atď.) alebo arylovú skupinu (napr. arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, ako je fenyllová skupina atď.), zvlášť výhodná je alkylová skupina (napr. alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová skupina atď.) alebo cykloalkylová skupina (napr. cykloalkylová skupina s 3 až 6 atómami uhlíka, ako je cyklopropylová skupina atď.). Každá z týchto „alkylových skupín“, „alkenylových skupín“, „alkinylových skupín“, „cykloalkylových skupín“ a „arylových skupín“ môže mať 1 až 5, výhodne 1 až 3 substituenty, ako sú tie substituenty, ktoré sú uvedené ako prípadné substituenty „uhl'ovodíkovej skupiny“, výhodne atómy halogénu, ako sú atómy fluóru.

Výhodnými substituentmi „prípadne substituovanej aminovej skupiny“ ako  $R^1$  sú jeden alebo dva substituenty vybrané z napríklad prípadne substituovanej nižšej alkylovej skupiny a prípadne substituovanej arylovej skupiny, výhodnejšie jeden substituent prípadne substituovanej nižšej alkylovej skupiny. Medzi „nižšiu alkylovú skupinu“ patrí napríklad alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek. butylová a terc. butylová skupina. „Nižšia alkylová skupina“ môže prípadne mať 1 až 3 substituenty, ako sú tie substituenty, ktoré sú uvedené ako prípadné substituenty „uhl'ovodíkovej skupiny“. Medzi „arylovú skupinu“ patrí napríklad arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenyllová skupina atď. „Arylová skupina“ môže prípadne mať 1 až 5, výhodne 1 až 3 substituenty, ktoré sú rovnaké ako uvedené prípadné substituenty „uhl'ovodíkovej skupiny“, výhodne tie, ktoré sú vybrané napríklad z atómu halogénu, ako je atóm fluóru a atóm chlóru, a alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metoxykupina a etoxykupina. Medzi „prípadne substituovanú aminovú skupinu“ patrí napríklad fenylaminová skupina substituovaná 1 až 3 nižšími alkoxykupinami (napr. alkoxykupinami s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metoxykupina atď.) alebo monoalkylaminová skupina substituovaná jednou nižšou alkylovou skupinou (napr. alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metylová skupina, etylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, terc. butylová skupina atď.).

„Heterocyklická skupina“ „prípadne substituované heterocyklické skupiny“ ako skupina  $R^1$  znamená napríklad výhodne 5- alebo 6-článkovú heterocyklickú skupinu s 1 až 3 heteroatómami vybranými z atómov dusíka, kyslíka a si-

ry, vedľa atómov uhlíka. Konkrétne sem patrí napríklad 1-, 2- alebo 3-pyrolidinylová, 2- alebo 4-imidazolidinylová, 2-, 3- alebo 4-pyrazolidinylová, piperidínová, 2- 3- alebo 4-piperidylová, 1- alebo 2-piperazinylová, morfolinylová, 2- alebo 3-tienylová, 2-, 3-alebo 4-pyridylová, 2- alebo 3-furylová, pyrazinylová, 2-pyrimidinylová, 3-pyrololylová, 3-pyridazinylová, 3-izotiazolylová a 3-izoxazolylová skupina. Zvlášť výhodná je 6-článková heterocyklická skupina obsahujúca atóm dusíka (napr. pyridylová atď.).

Medzi výhodné substituenty „prípadne substituovanej heterocyklickej skupiny“ ako  $R^1$  patrí napríklad atóm halogénu (napr. atóm chlóru, atóm fluóru atď.), alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (napr. metylová skupina, etylová skupina atď.), alkoxykupina s 1 až 6 atómami uhlíka (napr. metoxykupina, etoxykupina atď.) a aralkyloxykarbonylová skupina (napr. aralkyloxy(so 7 až 12 atómami uhlíka)karbonylová skupina, ako je benzyloxykarbonylová skupina atď.).

$R^1$  znamená napríklad výhodne i) prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu, ii) prípadne substituovanú nižšiu cykloalkylovú skupinu, iii) prípadne substituovanú nižšiu alkenylovú skupinu, iv) prípadne substituovanú arylovú skupinu, v) prípadne substituovanú mono- alebo di-nižšiu alkylaminovú skupinu, vi) prípadne substituovanú arylaminovú skupinu alebo vii) prípadne substituovanú 5-alebo 6-článkovú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje atóm dusíka.

„Nižšia alkylová skupina“ znamená výhodne alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, pentylová a hexylová skupina. „Nižšia cykloalkylová skupina“ znamená výhodne cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ako je cyklopropylová, cyklobutylová a cyklohexylová skupina. „Nižšia alkenylová skupina“ znamená výhodne alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je vinylová, 1-propenylová a butenylová skupina. „Arylová skupina“ znamená výhodne arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenylová, 1-naftylová a 2-naftylová skupina. „Nižšia alkylaminovú skupina“ znamená výhodne mono- alebo di-alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovú skupinu, ako je metylaminová, etylaminová, propylaminová, izopropylaminová, butylaminová, terc. butylaminová, dimetylaminová, dietylamínová a metyletylamínová skupina. „Arylamínová skupina“ znamená výhodne arylaminovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenylaminová skupina. „5-alebo 6-článková heterocyklická skupina obsahujúca atóm dusíka“ znamená výhodne napríklad 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu alebo pod. Tieto skupiny môžu každá mať prípadne 1 až 5 substituentov, ako sú tie substituenty, ktoré boli uvedené ako prípadne substituenty „uhľovodíkovej skupiny“.

Výhodnejšie  $R^1$  znamená i) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú 1 až 4 substituentmi vybranými z atómu halogénu a alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ii) cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, iii) alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, iv) arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovanú 1 až 4 substituentmi vybranými z alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupiny, halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylamínovej skupiny a atómu halogénu, v) mono- alebo dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovú skupinu, vi) arylaminovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka prípadne substituovanú jednou až tromi alkoxykupinami s 1 až 6 atómami uhlíka alebo vii) 6-článkovú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm dusíka prípadne substituovanú jednou alebo dvoma aralkyl(so 7 až 11 atómami uhlíka)oxykarbonylovými skupi-

nami. Ešte výhodnejšie  $R^1$  znamená prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka (napr. metylovú, chlórmetylovú, difluórmetylovú, trichlórmetylovú, trifluórmetylovú, etylovú, 2-brómetylovú, 2,2,2-trifluóretylovú, pentafluóretylovú, propylovú, 3,3,3-trifluópropylovú, izopropylovú, butylovú, izobutylovú, sek. butylovú, terc. butylovú, 4,4,4-trifluórbutylovú, pentylovú, izopentylovú, neopentylovú, 5,5,5-trifluórpentylovú, hexylovú, 6,6,6-trifluórhexylovú skupinu atď.), cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka (napr. cyklopropylovú, cyklobutylovú, cyklopentylovú, cyklohexylovú skupinu atď.) alebo monoalkylaminovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka (napr. metylaminovú, etylaminovú, propylaminovú, izopropylaminovú, butylaminovú, terc. butylaminovú skupinu atď.). Mimo iného  $R^1$  výhodne znamená prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo monoalkylaminovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, zvlášť prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, zvlášť alkylovú skupinu s 1 až 3 atómami uhlíka (napr. metylovú, etylovú, propylovú skupinu atď.).

V uvedených všeobecných vzorcoch  $R^1$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhľovodíkovú skupinu.

$R^2$  výhodne znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, výhodnejšie atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ešte výhodnejšie atóm vodíka.

V uvedených všeobecných vzorcoch  $R^3$  znamená atóm vodíka, prípadne substituovanú uhľovodíkovú skupinu alebo prípadne substituovanú heterocyklickú skupinu.

„Uhľovodíková skupina“ „prípadne substituované uhľovodíkové skupiny“ ako  $R^3$  znamená výhodne napríklad alkylovú skupinu (napr. alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, propylová, izopropylová skupina atď.), alkenylovú skupinu (napr. alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je vinylová skupina atď.), alkenylovú skupinu (napr. alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, ako je etinylová skupina atď.), cykloalkylovú skupinu (napr. cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, ako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová skupina atď.) alebo arylovú skupinu (napr. arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, ako je fenylová skupina atď.). Výhodnejšia je alkylová skupina (napr. alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová skupina atď.) alebo arylová skupina (napr. arylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenylová skupina atď.). Každá z týchto „alkylových skupín“, „alkenylových skupín“, „alkenylových skupín“, „cykloalkylových skupín“ a „arylových skupín“ môže mať prípadne 1 až 5, výhodne 1 až 3 substituenty, ako sú tie substituenty, ktoré sú uvedené ako prípadné substituenty „uhľovodíkovej skupiny“ (napr. atómy halogénu, ako sú atómy fluóru atď.).

„Heterocyklická skupina“ v „prípadne substituovanej heterocyklickej skupine“ ako  $R^3$  znamená výhodne 5- alebo 6-článkovú heterocyklickú skupinu s 1 až 3 heteroatómami vybranými z atómov dusíka, kyslíka a síry, vedľa atómov uhlíka. Konkrétne zahŕňa napríklad skupiny ako je 1-, 2- alebo 3-pyrolidinylová, 2- alebo 4-imidazolinyllová, 2-, 3- alebo 4-pyrazolidinylová, piperidónová, 2-, 3- alebo 4-piperidylová, 1- alebo 2-piperazinylová, morfolinylová, 2- alebo 3-tienylová, 2-, 3-alebo 4-pyridylová, 2- alebo 3-furylová, pyrazinylová, 2-pyrimidinylová, 3-pyrololylová, 3-pyridazinylová, 3-izotiazolylová, 3-izoxazolylová skupina atď. Výhodnejšia je 6-článková heterocyklická skupina obsahujúca atóm dusíka (napr. pyridylová skupina atď.).

Medzi výhodné substituenty „prípadne substituovanej heterocyklickej skupiny“ ako skupiny  $R^3$  patrí napríklad a-

tóm halogénu (napr. atóm chlóru, fluóru atď.), alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (napr. metylová, etylová skupina atď.), alkoxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka (napr. metoxy skupina, etoxy skupina atď.), aralkyloxykarbonylová skupina (napr. aralkoxy (so 7 až 12 atómami uhlíka) karbonylová skupina, ako je benzyloxykarbonylová skupina atď.), aminová skupina, monoalkyl (s 1 až 6 atómami uhlíka) aminová skupina (napr. metylaminová, etylaminová skupina atď.), dialkyl (s 1 až 6 atómami uhlíka) aminová skupina (napr. dimetylaminová, dietylaminová skupina atď.) atď.

$R^3$  znamená napríklad výhodne i) atóm vodíka, i) prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu, iii) prípadne substituovanú arylovú skupinu, iv) prípadne substituovanú 5- alebo 6-článkovú heterocyklickú skupinu atď., výhodnejšie i) atóm vodíka, ii) nižšiu alkylovú skupinu, iii) prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka a iv) prípadne substituovanú 6-článkovú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm dusíka.

Medzi uvedené substituenty patria napríklad atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminová skupina, monoalkyl (s 1 až 6 atómami uhlíka) aminová skupina, dialkyl (s 1 až 6 atómami uhlíka) aminová skupina atď.

Výhodnejšie  $R^3$  znamená napríklad atóm vodíka, fenyl ovú skupinu a 2-, 3- alebo 4-pyridylovú skupinu, zvlášť výhodne znamená atóm vodíka.

V uvedených všeobecných vzorcoch X znamená skupinu  $CHR^4$ ,  $NR^4$ , atóm kyslíka alebo atóm síry, kde  $R^4$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu.

$X^a$  znamená skupinu  $CHR^{4a}$ ,  $NR^{4a}$ , atóm kyslíka alebo atóm síry, kde  $R^{4a}$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu.

$R^4$  a  $R^{4a}$  výhodne znamenajú atóm vodíka alebo prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka. Výhodnejšie znamenajú atóm vodíka.

X znamená výhodne skupinu  $CHR^4$ , kde  $R^4$  znamená ako je uvedené, atóm kyslíka alebo atóm síry. Alebo X výhodne znamená skupinu  $CHR^4$  alebo  $NR^4$ , kde  $R^4$  znamená ako je uvedené.

$X^a$  výhodne znamená skupinu  $CHR^{4a}$ ,  $NR^{4a}$ , kde  $R^{4a}$  znamená ako je uvedené.

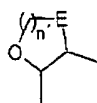
V uvedených všeobecných vzorcoch Y znamená atóm uhlíka, skupinu CH alebo atóm dusíka. Y výhodne znamená atóm uhlíka alebo skupinu CH.

$Y^a$  znamená atóm uhlíka, skupinu CH alebo atóm dusíka.  $Y^a$  výhodne znamená atóm uhlíka alebo skupinu CH.

V uvedených všeobecných vzorcoch kruh A alebo kruh A' znamená prípadne substituovaný 5- až 7-článkový heterocyklický kruh, ktorý obsahuje atóm kyslíka.

„5- až 7- článkový heterocyklický kruh, ktorý obsahuje atóm kyslíka“, zahŕňa 5- až 7-článkové (výhodne 5- alebo 6-článkové) heterocyklické kruhy, ktoré prípadne majú jeden alebo dva druhy 1 až 3 heteroatómov vybraných z atómov dusíka, kyslíka a síry, vedľa atómov uhlíka a atómu kyslíka.

Uvedený heterocyklický kruh znamená výhodne kruh všeobecného vzorca



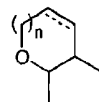
v ktorom E znamená i) skupinu  $CH_2CH_2$ , ii) skupinu  $CH=CH$ , iii) skupinu  $CH_2O$ , iv) skupinu  $OCH_2$ , v) skupinu  $CH_2S(O)_q$ , kde  $q$  znamená číslo od 0 do 2, vi) skupinu

$S(O)_q-CH_2$ , kde  $q$  znamená ako je uvedené, vii) skupinu  $CH_2NH$ , viii) skupinu  $NHCH_2$ , ix) skupinu  $N=N$ , x) skupinu  $CH=N$ , xi) skupinu  $N=CH$  alebo xii) skupinu  $CONH$  a  $n$  znamená číslo od 0 do 2.

E výhodne znamená i) skupinu  $CH_2CH_2$ , ii) skupinu  $CH=CH$ , iii) skupinu  $CH_2O$ , iv) skupinu  $OCH_2$ , v) skupinu  $CH_2NH$ , vi) skupinu  $NHCH_2$ , vii) skupinu  $N=N$ , viii) skupinu  $CH=N$  alebo ix) skupinu  $N=CH$ , zvlášť výhodne i) skupinu  $CH_2CH_2$  alebo ii) skupinu  $CH=CH$ .

Medzi uvedené kruhy konkrétne patrí napríklad 5-článkový heterocyklický kruh, ktorý obsahuje atóm kyslíka, ako je 2,3-dihydrofurán, furán, 1,3-dioxol, oxazolín, izoxazol, 1,2,3-oxadiazol a oxazol a 6-článkový heterocyklický kruh, ktorý obsahuje atóm kyslíka, ako je 2H-3,4-dihydropyrán, 2H-pyrán, 2,3-dehydro-1,4-dioxan a 2,3-dehydromorfolín.

Výhodnejšie uvedený kruh znamená kruh všeobecného vzorca



v ktorom n znamená ako je uvedené.

Konkrétne sú výhodnými 2,3-dihydrofurán, furán, 2H-3,4-dihydropyrán a 2H-pyrán.

Medzi substituenty, ktoré môže prípadne mať kruh A alebo kruh A', patrí napríklad atóm halogénu (napr. atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu atď.), prípadne substituovaná nižšia alkylová skupina (napr. nižšia alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka), prípadne substituovaná cykloalkylová skupina (napr. cykloalkylová skupina s 3 až 6 atómami uhlíka), prípadne substituovaná nižšia alkinylová skupina (napr. nižšia alkinylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka), prípadne substituovaná nižšia alkenylová skupina (napr. alkenylová skupina s 2 až 6 atómami uhlíka), prípadne substituovaná arylová skupina (napr. arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka), nižšia alkoxy skupina (napr. alkoxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metoxy skupina, etoxy skupina, propoxy skupina, izopropoxy skupina, butoxy skupina, izobutoxy skupina, sek. butoxy skupina, terc. butoxy skupina atď.), aryloxy skupina (napr. aryloxy skupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenoxyskupina atď.), nižšia alkanoylová skupina (napr. formylová skupina, alkyl (s 1 až 6 atómami uhlíka) karbonylová skupina, ako je acetylová, propionyllová, butyrylová a izobutyrylová skupina atď.), arylkarbonylová skupina (napr. aryl (so 6 až 10 atómami uhlíka) karbonylová skupina, ako je benzylová skupina, naftoylová skupina atď.), nižšia alkanoyloxyskupina (napr. formyloxyskupina, alkyl (s 1 až 6 atómami uhlíka) karbonyloxyskupina, ako je acetyloxyskupina, propionyloxyskupina, butyryloxyskupina, izobutyryloxyskupina atď.), arylkarbonyloxyskupina (napr. aryl (so 6 až 10 atómami uhlíka) karbonyloxyskupina, ako benzyloxyskupina, naftoyloxyskupina atď.), karboxylová skupina, nižšia alkoxykarbonylová skupina (napr. alkoxy (s 1 až 6 atómami uhlíka) karbonylová skupina, ako je metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, propoxykarbonylová, izopropoxykarbonylová, butoxykarbonylová, izobutoxykarbonylová, terc. butoxykarbonylová skupina atď.), aralkyloxy skupina (napr. aralkyl (so 7 až 11 atómami uhlíka) oxykarbonylová skupina, ako je benzyloxykarbonylová skupina atď.), karbamoylová skupina, nižšia mono-, di- alebo tri-halogen-alkylová skupina (napr. mono-, di- alebo tri-halogen-alkyl (s 1 až 4 atómami uhlíka) ová skupina, ako je chlórmetylová, dichlórmetylová, trifluórmetylová, 2,2,2-trifluóretylová skupina atď.), oxoskupina, amidínová skupina, imínová skupina, a-

mínová skupina, mono-nižšia alkylamínová skupina (napr. monoalkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)amínová skupina, ako je metylamínová skupina, etylamínová skupina, propylamínová skupina, izopropylamínová skupina, butylamínová skupina atď.), di-nižšia alkylamínová skupina (napr. dialkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)amínová skupina, ako je dimethylamínová skupina, diethylamínová skupina, dipropylamínová skupina, diizopropylamínová skupina, dibutylamínová skupina, metyletylamínová skupina atď.), 3 až 6-článková cyklická amínová skupina prípadne s 1 až 3 heteroatómami vybranými z napríklad atómov kyslíka, síry a dusíka, vedľa atómov uhlíka a jedného atómu dusíka (napr. 3- až 6-článková cyklická amínová skupina, ako je aziridinylová, azetidinylová, pyrrolidinylová, pyrrolinylová, pyrrolová, imidazolylová, pyrazolylová, imidazolidinylová, piperidylová, morfolinylová, dihydropyridylová, pyridylová, N-metylpiperazinylová, N-etylpiperazinylová skupina atď.), alkyléndioxyskupina (napr. alkyléndioxyskupina s 1 až 3 atómami uhlíka, ako je metyléndioxyskupina, etyléndioxyskupina atď.), hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanová skupina, merkaptoskupina, sulfoskupina, sulfinová skupina, fosfónová skupina, sulfamoylová skupina, monoalkylsulfamoylová skupina (napr. monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylová skupina, ako je N-metylsulfamoylová, N-etylsulfamoylová, N-propylsulfamoylová, N-izopropylsulfamoylová, N-butylsulfamoylová skupina atď.), dialkylsulfamoylová skupina (napr. dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylová skupina, ako je N,N-dimetylsulfamoylová, N,N-dietylsulfamoylová, N,N-dipropylsulfamoylová, N,N-dibutylsulfamoylová skupina atď.), alkyltioskupina (napr. alkyltioskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metyltioskupina, etyltioskupina, propyltioskupina, izopropyltioskupina, butyltioskupina, sek. butyltioskupina, terc. butyltioskupina atď.), aryltioskupina (napr. aryltioskupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je pentyltioskupina, naftyltioskupina atď.), nižšia alkylsulfínylová skupina (napr. alkylsulfínylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylsulfínylová, etylsulfínylová, propylsulfínylová, butylsulfínylová skupina atď.), arylsulfínylová skupina (napr. arylsulfínylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenylsulfínylová skupina, naftylsulfínylová skupina atď.), nižšia alkylsulfonylová skupina (napr. alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylsulfonylová, etylsulfonylová, propylsulfonylová, butylsulfonylová skupina atď.), arylsulfonylová skupina (napr. arylsulfonylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka, ako je fenylsulfonylová skupina, naftylsulfonylová skupina atď.) atď.

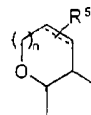
Každá uvedená „nižšia alkylová skupina“, „nižšia alkenylová skupina“, „nižšia alkinylová skupina“, „nižšia cykloalkylová skupina“ a „arylová skupina“ môže mať prípadne 1 až 5 substituentov, výhodne 1 až 3 substituenty, rovnaké ako sú uvedené substituenty, ktoré môže prípadne mať „uhl'ovodíková skupina“.

Medzi výhodné substituenty, ktoré môže prípadne mať kruh A alebo kruh A', patrí napríklad atóm halogénu, prípadne substituovaná alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovaná alkoxykupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxylová skupina, nitroskupina, kyanová skupina, prípadne substituovaná amínová skupina a oxoskupina. Pre substituenty v tejto „prípadne substituovanej alkylovej skupine s 1 až 6 atómami uhlíka“, „prípadne substituovanej alkoxykupine s 1 až 6 atómami uhlíka“ a „prípadne substituovanej aminoskupine“ je možné odkázať napríklad na substituenty, ktoré sú tu uvedené ako substituenty, ktoré môže prípadne mať „uhl'ovodíková skupina“.

Kruh A a kruh A' môže mať 1 až 4, výhodne jeden alebo dva substituenty vybrané z tých, ktoré sú uvedené, v a-

kejkoľvek zo substituovateľných polôh, podľa počtu atómov uhlíka, ktoré ho tvoria. Ak má kruh dva alebo viacej substituentov, tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne.

Kruh A a kruh A' znamenajú napríklad skupinu všeobecného vzorca



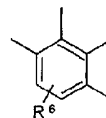
v ktorom n znamená ako je uvedené a  $R^5$  znamená atóm vodíka alebo 1 alebo 2 substituenty vybrané z uvedených „výhodných substituentov pre kruh A alebo kruh A'“.  $R^5$  výhodne znamená atóm vodíka a 1 alebo 2 prípadne substituované nižšie alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, výhodnejšie atóm vodíka, čo znamená nesubstituovaný kruh A a nesubstituovaný kruh A'.

V uvedených vzorcoch kruh B znamená prípadne substituovaný benzénový kruh.

Medzi substituenty, ktoré prípadne môže mať kruh B, patria napríklad „substituenty“ uvedené pre „prípadne substituovaný benzénový kruh“. Substituenty na kruhu B znamenajú mimo iného výhodne atóm halogénu a prípadne substituovanú nižšiu(s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylovú skupinu, výhodnejšie atóm halogénu a nižšiu(s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylovú skupinu (zvlášť metylovú skupinu). Pokiaľ ide o substituenty „prípadne substituované nižšie(s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylové skupiny“, je možné odkázať napríklad na rovnaké substituenty, ako sú tie, ktoré boli uvedené ako prípadné substituenty „uhl'ovodíkovej skupiny“.

Kruh B môže mať jeden alebo dva, výhodne jeden substituent, ktorý je vybraný z uvedených substituentov, v ktorejkoľvek zo substituovateľných polôh. Ak má kruh B dva substituenty, tieto substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne.

Kruh B napríklad výhodne znamená skupinu všeobecného vzorca

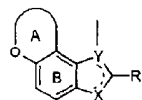


v ktorom  $R^6$  znamená atóm vodíka, atóm halogénu, prípadne substituovanú nižšiu(s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylovú skupinu alebo prípadne substituovanú nižšiu(s 1 až 6 atómami uhlíka) alkoxykupinu.  $R^6$  znamená výhodne atóm vodíka, atóm halogénu alebo nižšiu(s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylovú skupinu (zvlášť metylovú skupinu). Výhodnejšie  $R^6$  znamená atóm vodíka.

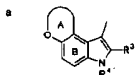
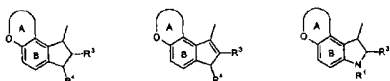
V uvedených vzorcoch m znamená číslo od 1 do 4. Výhodne m znamená číslo od 1 do 3. Výhodnejšie m znamená číslo 2 alebo 3. Zvlášť výhodné je číslo 2.

V uvedených vzorcoch n znamená číslo od 0 do 2. Výhodne n znamená číslo 0 alebo 1. Zvlášť výhodné je číslo 0.

Príklady skupiny všeobecného vzorca



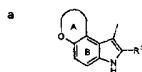
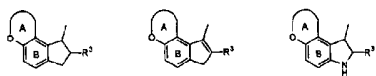
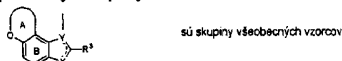
sú skupiny všeobecných vzorcov



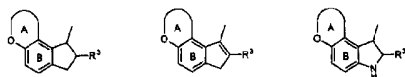
v ktorých  $R^4$  znamená prípadne substituovanú uhl'ovodíkovú skupinu a ostatné symboly znamenajú ako je uvedené.

$R^4$  znamená výhodne prípadne substituovanú nižšiu (s 1 až 3 atómami uhlíka) alkylovú skupinu.

Výhodné príklady skupiny všeobecného vzorca

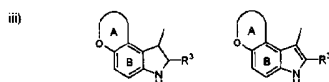
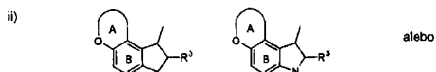
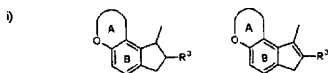


v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené. Z nich sú výhodné skupiny všeobecných vzorcov



v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Ďalej výhodné sú skupiny všeobecného vzorca

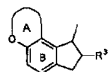


v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Výhodnejšie sú skupiny všeobecného vzorca

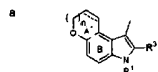
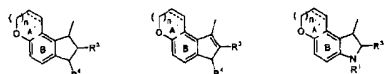
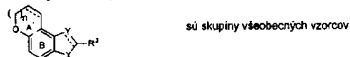


v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené. Zvlášť výhodná je skupina všeobecného vzorca



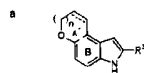
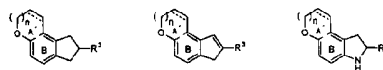
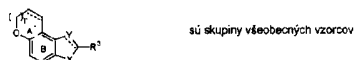
v ktorom symboly znamenajú ako je uvedené.

Výhodné príklady skupiny všeobecného vzorca



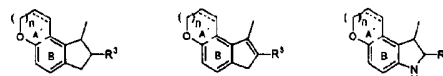
v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Zvlášť výhodné príklady skupiny všeobecného vzorca



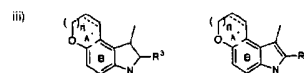
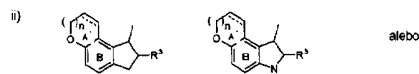
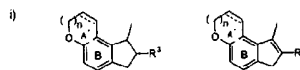
v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Z nich sú výhodné skupiny všeobecného vzorca



v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Ďalej sú výhodné skupiny všeobecného vzorca



v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Výhodnejšie sú z nich skupiny všeobecného vzorca



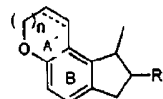
v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Z nich sú výhodnejšie také skupiny všeobecného vzorca



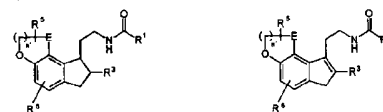
v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Zvlášť výhodnou je skupina všeobecného vzorca



v ktorej symboly znamenajú ako je uvedené.

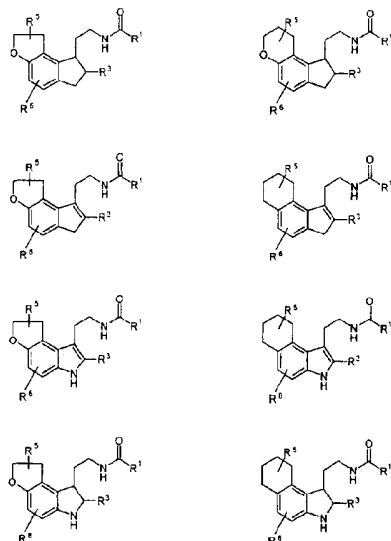
Medzi príklady zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu patria zlúčeniny nasledujúcich štruktúrnych vzorcov





v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Medzi výhodné príklady zlúčenín všeobecného vzorca (I) patria napríklad zlúčeniny nasledujúcich všeobecných vzorcov



v ktorých symboly znamenajú ako je uvedené.

Výhodné príklady zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom  $R^1$  znamená i) prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu, ii) prípadne substituovanú nižšiu cykloalkylovú skupinu, iii) prípadne substituovanú nižšiu alkenylovú skupinu, iv) prípadne substituovanú arylovú skupinu, v) prípadne substituovanú mono- alebo di-nižšiu alkylaminovú skupinu, vi) prípadne substituovanú arylaminovú skupinu alebo vii) prípadne substituovanú 5- alebo 6-článkovú heterocyklickú skupinu, ktorá obsahuje atóm dusíka,  $R^2$  znamená atóm vodíka alebo prípadne substituovanú nižšiu (s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylovú skupinu,  $R^3$  znamená i) atóm vodíka, ii) prípadne substituovanú nižšiu alkylovú skupinu alebo iii) prípadne substituovanú arylovú skupinu, X znamená skupinu  $CHR^4$  alebo  $NR^4$ , v ktorých  $R^4$  znamená atóm vodíka alebo nižšiu (s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylovú skupinu prípadne substituovanú oxoskupinu, Y znamená atóm uhlíka, skupinu CH alebo atóm dusíka s tým, že ak X znamená skupinu  $CH_2$ , Y znamená atóm uhlíka alebo skupinu CH,  $\text{-----}$  znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu, kruh A znamená prípadne substituovaný 5- až 7-článkový heterocyklický kruh obsahujúci atóm kyslíka, kruh B znamená prípadne substituovaný benzénový kruh a m znamená číslo 1 alebo 2.

Výhodnejšia je zlúčenina, v ktorej  $R^1$  znamená i) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanú 1 až 4 substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z atómu halogénu a alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ii) cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, iii) alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, iv) arylovú skupinu so 6 až 10 atómami uhlíka prípadne substituovanú 1 až 4 substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupiny, halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlí-

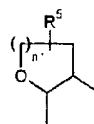
ka) karbonylaminovej skupiny a atómu halogénu, v) mono- alebo di-alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovú skupinu, vi) aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)aminovú skupinu prípadne substituovanú 1 až 3 alkoxy skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka alebo vii) 6-článkovú heterocyklickú zlúčeninu, ktorá obsahuje atóm dusíka, prípadne substituovanú jednou alebo dvoma araloxyskupinami,  $R^2$  znamená atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

$R^3$  znamená i) atóm vodíka, ii) nižšiu (s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylovú skupinu alebo iii) arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka,

X znamená skupinu  $CHR^4$  alebo  $NR^4$ , kde  $R^4$  znamená atóm vodíka alebo nižšiu (s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylovú skupinu prípadne substituovanú oxoskupinu,

Y znamená atóm uhlíka, skupinu CH alebo atóm dusíka s tým, že ak X znamená skupinu  $CH_2$ , Y znamená atóm uhlíka alebo skupinu CH,

$\text{-----}$  znamená jednoduchú väzbu alebo dvojitú väzbu, kruh A znamená skupinu všeobecného vzorca

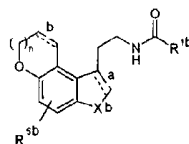


v ktorom symboly znamenajú ako je uvedené, kruh B znamená skupinu všeobecného vzorca



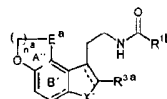
v ktorom  $R^{6a}$  znamená atóm vodíka, atóm halogénu alebo nižšiu (s 1 až 6 atómami uhlíka) alkylovú skupinu a m znamená číslo 1 alebo 2.

Z nich je výhodná zlúčenina všeobecného vzorca



v ktorom  $R^{1b}$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,  $R^{6b}$  znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu, n znamená číslo 0 alebo 1,  $\text{-----}b$  znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu,  $\text{-----}a$  znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu, ak  $X^b$  znamená skupinu  $CH_2$ , a  $\text{-----}a$  znamená jednoduchú väzbu, ak  $X^b$  znamená skupinu NH, a jej soľ.

Výhodná je tiež zlúčenina všeobecného vzorca



v ktorom  $R^{1b}$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,  $X^1$  znamená skupinu  $CH_2$ , NH alebo NCHO,  $\text{-----}$  znamená jednoduchú väzbu alebo dvojitú väzbu,  $R^{3a}$  znamená atóm vodíka alebo fenylovú skupinu,  $E^a$  znamená skupinu  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $CH_2O$ ,  $CH=N$ ,  $CONH$  alebo  $CH_2NH$ ,  $n^a$  znamená číslo 0 alebo 1, kruh  $A^a$  znamená 5- alebo 6-článkovú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm kyslíka, ktorý môže byť substituovaný 1 alebo 2 alkylovými

mi skupinami s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituovanými hydroxylovou skupinou, a kruh B' znamená benzénový kruh, ktorý môže byť substituovaný atómom halogénu, a jej soľ. Z nich je výhodná tiež zlúčenina, v ktorej X' znamená skupinu CH<sub>2</sub> alebo skupinu NCHO, a  $\text{-----}$  znamená jednoduchú väzbu, ak X' znamená skupinu NH.

Medzi výhodné príklady zlúčeniny všeobecného vzorca

(I) patria:

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]-acetamid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]-butyramid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]-propionamid,  
 N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]butyramid,  
 N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]-propionamid,  
 N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]-butyramid,  
 N-[2-(4-fluór-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid,  
 N-[2-(4-fluór-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(5-fluór-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)etyl]propionamid,  
 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]-8-yl)etyl]-propionamid,  
 (R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]-butyramid,  
 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]acetamid,  
 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid,  
 N-[2-(7,8-dihydro-6H-indeno[5,4-d]-1,3-dioxo)-8-yl)etyl]-propionamid,  
 N-[2-(7,8-dihydro-6H-indeno[4,5-d]-1,3-dioxo)-8-yl)etyl]-butyramid,  
 N-[2-(2,3,8,9-tetrahydro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxyn-9-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(2,3,8,9-tetrahydro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxyn-9-yl)etyl]butyramid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)etyl]-propionamid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)etyl]butyramid,  
 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid a  
 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid.

Výhodnejšie sú:

N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]acetamid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(5-fluór-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(fluór-1,2,3,7,8,9-hexahydrocyklopenta[f][1]benzopyran-9-yl)etyl]propionamid,  
 (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,

(R)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]-butyramid,  
 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]acetamid,  
 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)etyl]-propionamid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)etyl]-butyramid,  
 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid a  
 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid.

Zvlášť výhodné sú:

(S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)etyl]-propionamid,  
 N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)etyl]butyramid,  
 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid a  
 N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid.

Medzi soli zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa predloženej vynálezu patria napríklad jej farmaceuticky prijateľné soli. Napríklad sa uvádzajú soli s anorganickými zásadami, soli s organickými zásadami, soli s anorganickými kyselinami, soli s organickými kyselinami a soli so zásaditými alebo kyslými aminokyselinami. Medzi výhodné príklady soli s anorganickými zásadami patria napríklad soli alkalických kovov, ako sú sodné soli a draselné soli, soli kovov alkalických zemin, ako sú vápenaté soli a horečnaté soli, soli hlinité a soli amónne. Medzi výhodné príklady soli s organickými zásadami patria napríklad soli s trimetylaminom, soli s trietylaminom, pyridínom, pikolínom, 2,6-lutidínom, etanolaminom, dietanolaminom, trietanolaminom, cyklohexylaminom, dicyklohexylaminom a N,N'-dibenzyletyléndiaminom. Medzi výhodné príklady soli s anorganickými kyselinami patria napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou a kyselinou fosforečnou. Medzi výhodné príklady soli s organickými kyselinami patria napríklad soli s kyselinou mravčou, kyselinou octovou, kyselinou trifluóroctovou, kyselinou ftáloвою, kyselinou fumarovou, kyselinou šťaveľovou, kyselinou vínnoú, kyselinou maleínovou, kyselinou citrónovou, kyselinou jantárovou, kyselinou jablčnou, metánsulfónovou kyselinou, benzénsulfónovou kyselinou alebo p-toluénsulfónovou kyselinou. Medzi výhodné príklady soli so zásaditými aminokyselinami patria napríklad soli s arginínom, lyzínom a ornitínom. Medzi výhodné príklady soli s kyslými aminokyselinami patria napríklad soli s kyselinou aspartovou a kyselinou glutamovou.

Medzi výhodné farmaceuticky prijateľné soli, okrem iného, patria napríklad soli s anorganickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová a kyselina fosforečná, alebo soli s organickými kyselinami, ako je kyselina octová, kyselina ftálová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina maleínová, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina metánsulfónová a kyselina p-toluénsulfónová, ak zlúčenina

všeobecného vzorca (I) má zásaditú funkčnú skupinu (zásadité funkčné skupiny), soli s alkalickými kovmi, ako sú sodné soli a draselné soli, soli s kovmi alkalických zemín, ako sú vápenaté a horečnaté soli, a amóniové soli, ak zlúčenina všeobecného vzorca (I) má kyslú funkčnú skupinu (kyslé funkčné skupiny).

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu môže byť hydratovaná alebo solvatovaná.

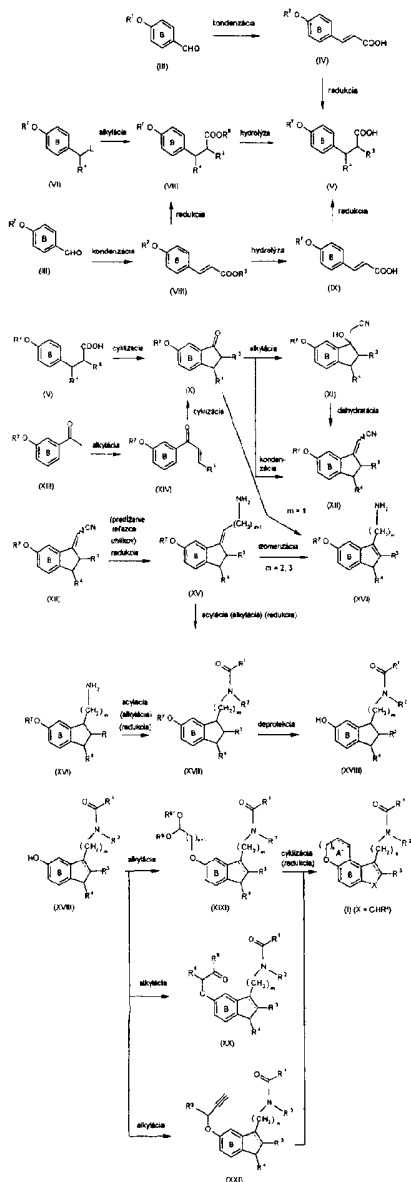
Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a jej soli (označované tu ďalej ako zlúčenina všeobecného vzorca (I)) podľa predloženého vynálezu sa uvádza nižšie.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu sa môže vyrábať podľa napríklad reakčných postupov ilustrovaných v nasledujúcich reakčných schémach alebo analogicky k týmto postupom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) až (LXXIV) v nasledujúcich reakčných schémach zahŕňajú ich soli, ktorými sú uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Symbody v zlúčeninách v nasledujúcich reakčných schémach znamenajú ako je uvedené.

#### Reakčná schéma I



Zlúčenina všeobecného vzorca (III) sa môže vyrobiť použitím spôsobov známych z oblasti techniky, napríklad použitím spôsobov opísaných v Jikken Kagaku Koza (Prednášky experimentálnej chémie), 4. vydanie, diel 21, strany 1 až 148 (vydané Japonskou chemickou spoločnosťou) alebo analogickými spôsobmi.

Zlúčenina všeobecného vzorca (VI), v ktorom L znamená odchádzajúcu skupinu, ako je atóm halogénu, alkylsulfonylová skupina, alkylsulfonyloxyskupina a arylsulfonyloxyskupina, a  $R^7$  znamená prípadne substituovanú uhlíkovú skupinu, sa môže vyrábať spôsobmi známymi z oblasti techniky, napríklad použitím spôsobov opísaných v Bull. Soc. Chim. Japan 64, 1410 (1991), J. Ind. Chem. Soc. 66, 656 (1989), J. Med. Chem. 29, 1586 a 1904 (1986) alebo analogickými spôsobmi.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XIII) sa môže vyrábať spôsobmi známymi z oblasti techniky, napríklad použitím spôsobov opísaných v J. Chem. Soc. 4691 (1963), v Chem. Lett. 165 (1986) alebo analogickými spôsobmi.

Medzi atóm halogénu L patria napríklad atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu. Medzi alkylsulfonylovú skupinu L patria napríklad alkylsulfonylová skupina s 1 až 5 atómami uhlíka (napr. metánsulfonylová skupina, etánsulfonylová skupina atď.). Medzi alkylsulfonyloxyskupinu L patria napríklad prípadne halogénovaná alkyl(s 1 až 5 atómami uhlíka)sulfonyloxyskupina (napr. metánsulfonyloxyskupina, etánsulfonyloxyskupina, trichlórmotánsulfonyloxyskupina atď.). Medzi arylsulfonyloxyskupinu L patrí napríklad prípadne substituovaná benzénsulfonyloxyskupina (napr. p-toluénsulfonyloxyskupina, benzénsulfonyloxyskupina atď.).

Ako zlúčeniny v uvedených reakčných schémach sa môžu priamo používať, pokiaľ sú dostupné, komerčne výrobky.

Zlúčenina všeobecného vzorca (IV) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (III) a kyseliny malónovej Knoevenagelovou kondenzáciou v prítomnosti zásady. Jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa nechá zreagovať s približne 1,0 až 5,0 mólmi, výhodne s približne 1,0 až 2,0 mólmi kyseliny malónovej. Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cezný, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď. Zásada sa používa v množstve približne 0,1 až 10,0 mólov, výhodne približne 0,1 až 5,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (III). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže používať akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je rôzna, podľa použitých reakčných činidiel a podľa rozpúšťadiel. Zvyčajne sa pohybuje medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 8 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 150 °C, výhodne 0 až 130 °C. Produkt všeobecného vzorca (IV) sa môže používať v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými



spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII) (v ktorom  $R^9$  znamená uhl'ovodíkovú skupinu) sa môže ziskávať reakciou fosfonáto-karbaniónu, ktorý sa vyrobí reakciou trialkylfosfonoacetátu, so zásadou so zlúčeninou všeobecného vzorca (III). Tá sa získa ako jediná E- alebo Z-konfiguračná forma izoméru alebo ako zmes týchto E- a Z-izomérov. Medzi trialkylfosfonoacetát patrí napríklad trietylfosfonoacetát atď. Jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa nechá zreagovať s približne 1,0 až 3,0 mólmí, výhodne s približne 1,0 až 1,5 mólmí trialkylfosfonoacetátu. Medzi zásady patria napríklad hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, diizopropylamid lítny, hexametyldisilazid lítny atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (III). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle inertnom pre reakčné zložky. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., uhl'ovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne 1 až 50 hodín, výhodne 1 až 10 hodín. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Zmes izomérov zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (IX) sa môže vyrábať hydrolýzou esterovej časti zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) pôsobením kyseliny alebo zásady. Pri kyselnej hydrolýze sa zvyčajne používajú minerálne kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová atď., Lewisove kyseliny, ako je chlorid boritý, fluorid boritý atď., kombinácia Lewisovej kyseliny a tiolu alebo sulfidu, organické kyseliny, ako je kyselina trifluóroctová, kyselina p-toluénsulfonová atď. Pri alkalickej hydrolýze sa zvyčajne používajú anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď., organické zásady, ako je trietylamin, imidazol, foramidín atď. Tieto kyseliny a zásady sa používajú v množstvách približne 0,5 až 10 mólov, výhodne približne 0,5 až 3,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď bez rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., aromatické uhl'ovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhl'ovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhl'ovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo

vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 60 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 12 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne 0 až 120 °C. Produkt všeobecného vzorca (IX) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (VII) (v ktorom  $R^9$  znamená uhl'ovodíkovú skupinu) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) s esterovým derivátom všeobecného vzorca  $R^3CH_2COOR^9$  (v ktorom  $R^3$  a  $R^9$  znamenajú ako je uvedené) v prítomnosti zásady. Pre „uhl'ovodíkovú skupinu“  $R^9$  je odkaz napríklad na uvedenú „uhl'ovodíkovú skupinu“.  $R^7$  mimo iného výhodne znamená nižšiu alkylovú skupinu (napr. alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, izopropyllová skupina atď.) alebo prípadne substituovanú benzylovú skupinu. „Prípadne substituovaná benzylová skupina“ môže mať 1 až 3 substituenty, ako sú atómy halogénu a alkylová skupina s 1 až 3 atómami uhlíka v ktorýchkoľvek substituovaných polohách benzylovej skupiny. Konkrétne sem patria napríklad benzylová skupina, p-chlórbenzylová skupina, p-metylbenzylová skupina atď.

Uvedený ester sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (VI). Medzi zásady patrí napríklad anorganická zásada, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (VI). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., uhl'ovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhl'ovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne -10 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (VII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť spôsobmi delenia, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorej  $R^3$  a  $R^4$  znamenajú atómy vodíka, sa môže vyrábať katalyticky redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) v atmosfére

vodíka v prítomnosti rôznych katalyzátorov. Medzi katalyzátory použiteľné na túto reakciu patrí napríklad oxid platičitý, platina na aktívnom uhlí, paládium na aktívnom uhlí, paládium na sírane barnatóm, nikel, oxid meďnatochromitý, rádium, kobalt, ruténium atď. Množstvo katalyzátora, ktoré sa má používať, môže byť približne 5 až 1000 % hmotn., výhodne približne 5 až 300 % hmotn. vzhľadom na zlúčeninu všeobecného vzorca (VIII). Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je napríklad kyselina mravčia, kyselina octová atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je rôzna, podľa aktivity a množstva použitého katalyzátora, zvyčajne medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 120 °C, výhodne 20 až 80 °C. Tlak v tejto reakcii je zvyčajne 0,1 až 10 MPa. K reakčnému systému sa môžu pridať prísady (promótoory), ktoré zvyšujú aktivitu použitého katalyzátora. Medzi kyslé prísady výhodne používané na tento účel patria napríklad anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atď., organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina šťaveľová, kyselina ftálová, kyselina fumarová, kyselina vínná, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamforsulfónová atď. Výhodne sa používajú také zásadité prísady, ktoré zahŕňajú napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný atď. Produkt všeobecného vzorca (VII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (V), v ktorom  $R^3$  a  $R^4$  znamenajú atómy vodíka, sa môže vyrábať katalytickou redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) alebo zlúčeniny všeobecného vzorca (IX) v atmosfére vodíka rovnakým spôsobom ako pri redukcii, ktorá poskytuje zlúčeninu všeobecného vzorca (VII).

Zlúčenina všeobecného vzorca (V) sa môže vyrábať tiež hydrolýzou esterovej časti zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) kyselinou alebo zásadou. Pri kyslej hydrolýze sa používa napríklad minerálna kyselina, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, Lewisove kyseliny, ako je chlorid boritý, fluorid boritý atď., kombinácia Lewisovej kyseliny a tiolu alebo sulfidu, organické kyseliny, ako je kyselina trifluóroctová, kyselina p-toluénsulfónová atď. Pri alkalickéj hydrolýze sa zvyčajne používajú anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď., organické zásady, ako je trietylamín, imidazol, formamidín atď. Tieto kyseliny a zásady sa používajú v množstve približne 0,5 až 10 mólov, výhodne približne 0,5 až 6,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (VII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom

reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 60 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 12 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne 0 až 120 °C. Produkt všeobecného vzorca (V) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XIV) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XIII) a aldehydového derivátu všeobecného vzorca  $R^4CHO$  (v ktorom  $R^4$  znamená ako je uvedené), aldolovou kondenzáciou v prítomnosti zásady. Získava sa ako jediná E-forma alebo Z-forma konfiguračného izoméru alebo ako zmes E- a Z-izoméru. Aldehydový derivát sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólu, výhodne približne 1,0 až 2,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XIII). Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamín, tripropylamín, tributylamín, cyklohexyldimetylamín, 4-dimetylamínopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metyl-morfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Tieto zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XIII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 200 °C, výhodne -10 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (XIV) sa môže vyrobiť tiež tak, že sa aldolový medziprodukt v prítomnosti zásady, ako je lítiumdiizopropylamid, podrobí dehydratácii pri teplote miestnosti alebo zahrievaním v prítomnosti kyslého katalyzátora, ako je kyselina p-toluénsulfónová. Produkt všeobecného vzorca (XIV) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvy-

čajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (X) sa môže vyrábať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (V) alebo zlúčenina všeobecného vzorca (XIV) podrobí cyklizácii. Táto cyklizácia sa uskutočňuje spôsobom známym z oblasti techniky, napríklad zahriatím, spôsobom používajúcim kyslé látky, spôsobom zahŕňajúcim reakciu s halogenačným činidlom a potom uskutočnením cyklizácie v prítomnosti Lewisovej kyseliny alebo analogickými spôsobmi.

Cyklizácia zahrievaním sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné proti reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom sa reakcia uskutočňuje, výhodné sú napríklad vysokovrúce uhľovodíky, ako je 1,2,3,4-tetrahydronaftalén, vysokovrúce étery, ako je difenyléter, dimetyléter, dietylenglykolu atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 10 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 100 až 300 °C, výhodne 100 až 200 °C.

V prípade, že sa cyklizácia uskutočňuje použitím kyslých látok, medzi kyslé látky patria napríklad oxychlorid fosforečný, oxid fosforečný, oxid fosforitý, tionylchlorid, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina polyfosforečná, kyselina p-toluénsulfónová atď. Kyslá látka sa používa v množstve približne 0,5 až 100 mólov, výhodne približne 5,0 až 20 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (V) alebo zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., anhydridy kyselín, ako je anhydrid kyseliny octovej atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď. alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C.

V prípade, že sa cyklizácia uskutočňuje v prítomnosti Lewisovej kyseliny po tom, čo sa zlúčenina všeobecného vzorca (V) nechá zreagovať s halogenačným činidlom, medzi príklady halogenačného činidla patria tionylhalogenidy, ako je tionylchlorid, tionylbromid atď., fosforylhalogenidy, ako je fosforylchlorid, fosforylbromid atď., halogenidy fosforu, ako je chlorid fosforečný, chlorid fosforitý, bromid fosforečný, bromid fosforitý atď., oxalylhalogenidy, ako je oxalylchlorid atď., fosgén atď. Halogenačné činidlo sa používa v množstve 1,0 až 30 mólov, výhodne približne 1,0 až 10 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (V). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba

je zvyčajne medzi 10 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne -10 až 120 °C. Produkt sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou. Medzi Lewisove kyseliny, ktoré sa používajú v ďalšej cyklizácii, patrí napríklad bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinočnatý, bezvodý chlorid železitý atď. Lewisova kyselina sa používa v množstve približne 0,1 až 20 mólov, výhodne približne 0,2 až 5,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (V). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., halogénované uhľovodíky, ako je monochlórbenzén, dichlórbenzén, 1,2,4-trichlórbenzén, dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne -5 až 120 °C. Produkt všeobecného vzorca (X) vyrobený uvedenou cyklizačnou reakciou sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XII) sa môže vyrobiť reakciou karbaniónu, ktorý sa získa reakciou acetonitrilu so zásadou, so zlúčeninou všeobecného vzorca (X). Získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca (XI). Nasleduje dehydratácia výslednej zlúčeniny všeobecného vzorca (XI). Zlúčenina všeobecného vzorca (XII) sa získava ako jediná E-forma alebo Z-forma konfiguračného izoméru alebo ako zmes týchto E- a Z-izomérov. Acetonitril sa používa v množstve približne 1,0 až 3,0 mólu, výhodne približne 1,0 až 1,3 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Medzi zásady patria napríklad hydridy alkalickej kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Tieto zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólu, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 200 °C, výhodne -78 až 50 °C. Získaný produkt sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Medzi katalyzátory, ktoré sa používajú pri dehydratácii, patria napríklad kyselinové katalyzátory, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, hydrogensíran draselný, kyselina šťaveľová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamforsulfónová, komplex fluoridu boritého s éterom atď., zásadité katalyzátory, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď. Ak sa to požaduje, môže sa použiť tiež dehydratačné činidlo, ako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, oxid hlinitý, oxid sodný, oxychlorid fosforečný, tionylchlorid alebo metánsulfonylchlorid. Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XII) sa môže vyrábať tiež reakciou fosfonátového karbaniónu, ktorý sa pripraví reakciou dialkyl-kyano-metylfosfonátu so zásadou, so zlúčeninou všeobecného vzorca (X). Získa sa tak ako jediná E-forma alebo Z-forma konfiguračného izoméru alebo ako zmes takýchto E- a Z-izomérov. Medzi dialkyl-kyanometylfosfonáty patrí napríklad dietylkyanometylfosfonát atď. Dialkyl-kyanometylfosfonát sa používa v množstve približne 1,0 až 3,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Medzi zásady patria napríklad hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 1 hodinou a 50 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 10 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Zmes izomérov zlúčeniny všeobecného vzorca (XII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Rozšírenie uhlíkového reťazca v bočnom reťazci zlúčeniny všeobecného vzorca (XII) sa môže uskutočňovať reakciami rozširovania uhlíkového reťazca známymi z oblasti techniky, napríklad reakciou zahŕňajúcou hydrolyzu kyanoskupiny za alkalických alebo kyslých podmienok, ktorou sa premení na karboxylovú skupinu, alebo premena karboxylu na formu esteru, ktorý sa potom podrobí redukcii za vzniku alkoholu s nasledujúcou halogenáciou a kyanáciou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XV) sa môže vyrábať redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XII). Medzi redukčné činidlá, ktoré sa používajú, patria napríklad hydridy kovov, ako je hydrid hlinitý, diizobutylaluminiumhydrid atď., komplexné hydridy kovov, ako je hydridohlinitan lítny, hydridoboritan sodný atď., alebo sa používa hydrogenačný katalyzátor, ktorý zahŕňa napríklad Raneyov nikel, Raneyov kobalt atď. Čo sa týka množstva redukujúceho činidla, hydrid kovu sa používa v množstve približne 1,0 až 10 mólov, výhodne približne 1,0 až 3,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XII), pričom komplexný hydrid kovu sa používa v množstve približne 1,0 až 10 mólov, výhodne približne 1,3 až 3,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XII). Pri hydrogenácii sa takýto katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt, používa v množstve približne 10 až 1000 % hmotn., výhodne približne 80 až 300 % hmotn. vzhľadom na zlúčeninu všeobecného vzorca (XII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. V prípade, že sa používa taký katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt, môžu sa do reakčného systému pridať aminy, ako je amoniak, aby sa zabránilo možným vedľajším reakciám. Reakčná doba sa mení podľa aktivity katalyzátora a podľa použitého množstva katalyzátora. Zvyčajne je medzi 1 hodinou a 100 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 50 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 120 °C, výhodne 20 až 80 °C. V prípade, že sa používa taký katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt, tlak vodíka je zvyčajne 0,1 až 10 MPa. Produkt všeobecného vzorca (XV) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XVI) s  $m = 2$  alebo 3 sa môže vyrábať izomerizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) kyselinou. Medzi kyslé katalyzátory, ktoré sa používajú, patria napríklad anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atď., organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina šťaveľová, kyselina ftáľová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina maleínová, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamforsulfónová atď., komplex fluoridu boritého s éterom atď. Kyslé katalyzátory sa používajú v množstve približne 0,01 až 10 mólov, výhodne približne 0,01 až 5,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XV). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi

10 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 2 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne -10 až 100 °C. Produkt všeobecného vzorca (XVI) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však vyžaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať úvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XVI), v ktorom m znamená číslo 1, sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (X) s trimetylsilylkyanidom v prítomnosti Lewisovej kyseliny a nasledujúcim zreagovaním výsledného medziproduktu s kyselinou, aby sa odstránila trimetylsilyloxyskupina. Potom sa zredukuje kyanová skupina. Medzi Lewisove kyseliny patrí napríklad jodid zinočnatý, bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinočnatý, bezvodý chlorid železitý atď. Katalyzátor typu Lewisovej kyseliny sa používa v množstve približne 0,01 až 10 mólov, výhodne približne 0,01 až 1,0 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 3 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne -10 až 100 °C. Produkt sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou. Potom sa uvedený produkt nechá zreagovať s kyselinou. Medzi kyseliny výhodne patria anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atď., organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina šťaveľová, kyselina ftálová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina maleínová, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamforsulfónová atď., komplex fluoridu boritého s éterom atď. Kyselina sa používa v množstve približne 1 až 100 mólov, výhodne približne 1 až 10 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. V prípade, keď sa ako reaktívne deriváty karboxylových kyselín použijú halogenidy kyselín, reakcia sa môže uskutočňovať v prítomnosti činidla odstraňujúceho kyselinu, aby sa z reakčného systému odstránil uvoľňovaný halogénvodík. Medzi činidlá odstraňujúce kyselinu patria napríklad zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylamino-pyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď. Požaduje sa, aby také činidlo, ktoré odstraňuje kyselinu, sa vopred pridalo do reakčného systému. Reakčná doba sa mení podľa použitých reakčných činidiel a podľa rozpúšťadiel a je zvyčajne medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minú-

ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XVII) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI) s karboxylovou kyselinou alebo jej soľou, alebo jej reaktívnym derivátom. Medzi karboxylové kyseliny patria napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca  $R^1$ -COOH (v ktorom  $R^1$  znamená ako je uvedené). Medzi reaktívne deriváty karboxylovej kyseliny patria napríklad halogenidy kyselín (napríklad chloridy kyselín, bromidy kyselín atď.), amidy kyselín (napr. amidy pyrazolu, imidazolu, benzotriazolu atď.), anhydridy kyselín (napr. anhydridy alifatických karboxylových kyselín s 1 až 6 atómami uhlíka, ako sú anhydridy kyseliny octovej, anhydridy kyseliny propiónovej, anhydridy kyseliny maslovej atď.), azidy kyselín, aktívne estery (napr. dietoxyfosfáty, difenoxifosfáty, p-nitrofenylestery, 2,4-dinitrofenylestery, kyanometylestery, pentachlórphenylestery, estery s N-hydroxysukcínimidom, estery s N-hydroxy-ftalimidom, estery s 1-hydroxybenzotriazolom, estery s 6-chlór-1-hydroxybenzotriazolom, estery s 1-hydroxy-1H-2-pyridinom atď.), aktívne tioestery (napr. 2-pyridyl-tioestery, 2-benzotiazolyl-tioestery atď.) atď.

Namiesto použitia uvedeného reaktívneho derivátu karboxylová kyselina alebo jej soľ môže priamo zreagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (XVI) v prítomnosti vhodného kondenzačného činidla. Medzi kondenzačné činidlá patria napríklad N,N'-disubstituované karbodiimidy, ako je N,N-dicyklohexylkarbodiimid, hydrochlorid 1-etyl-3-(3-dimetylamino-propyl)karbodiimidu (WSC) atď., azolidy, ako je N,N'-karbonyldiimidazol atď., dehydratačné činidlá ako je N-etoxykarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydrochinolín, oxychlorid fosforečný, alkoxyacetylény atď., 2-halogénpyridíniové soli, ako je 2-chlórmetylpyridinium-jodid, 2-fluór-1-metylpyridinium-jodid atď. Predpokladá sa, že reakcia s kondenzačným činidlom môže prebiehať cez reaktívny derivát použitej karboxylovej kyseliny. Karboxylová kyselina všeobecného vzorca  $R^1$ -COOH (v ktorom  $R^1$  znamená ako je uvedené) alebo jej reaktívny derivát sa používajú zvyčajne v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. V prípade, keď sa ako reaktívne deriváty karboxylových kyselín použijú halogenidy kyselín, reakcia sa môže uskutočňovať v prítomnosti činidla odstraňujúceho kyselinu, aby sa z reakčného systému odstránil uvoľňovaný halogénvodík. Medzi činidlá odstraňujúce kyselinu patria napríklad zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylamino-pyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď. Požaduje sa, aby také činidlo, ktoré odstraňuje kyselinu, sa vopred pridalo do reakčného systému. Reakčná doba sa mení podľa použitých reakčných činidiel a podľa rozpúšťadiel a je zvyčajne medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minú-

tami a 4 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 100 °C, výhodne 0 až 70 °C.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XVII) sa môže taktiež vyrábať, pričom je doprevádzaná izomerizáciou v reakčnom systéme, nasledujúcim postupom. Karboxylová kyselina všeobecného vzorca R<sup>1</sup>-COOH (v ktorom R<sup>1</sup> znamená ako je uvedené) alebo jej reaktívny derivát sa pridá k zlúčenine všeobecného vzorca (XV). Zmes sa mieša 5 minút až 3 hodiny, výhodne 10 minút až 1 hodinu, za kyslých podmienok, pri 0 až 100 °C, výhodne pri 0 až 70 °C. Potom sa reakčná zmes podrobí acylácii pridaním uvedeného činidla odstraňujúceho kyseliny. Karboxylová kyselina alebo jej reaktívny derivát sa používa zvyčajne v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XV). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Takto získaný produkt všeobecného vzorca (XVII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Na výrobu opticky aktívnej zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII) sa použije spôsob, ktorý zahŕňa podrobenie zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) redukcii použitím katalyzátora na asymetrickú redukcii, napr. komplexu tranzitný kov - opticky aktívny fosfin. Potom sa výsledný produkt podrobí acylácii. Ako uvedený komplex tranzitný kov - opticky aktívny fosfin je možné uviesť napríklad komplex ruténium - opticky aktívny fosfin. Výhodne sa používajú ruténium-2,2'-bis(difenylfosfín)-1,1'-binaftyl-deriváty vrátane diruténiumtetrachlór-bis(2,2'-bis(difenylfosfín)-1,1'-binaftyl)trietylaminu a (2,2'-bis(difenylfosfín)-1,1'-binaftyl)ruténiumdiacetátu. Reakčné podmienky sú v podstate rovnaké ako podmienky výroby opticky aktívneho aminalkylového derivátu zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV), ktorý sa bude opisovať. Podmienky acylácie takto získaného opticky aktívneho aminoalkylového derivátu sú v podstate rovnaké ako podmienky výroby zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVI), ktorá sa bude opisovať.

Na výrobu opticky aktívnej zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII) sa používa taktiež spôsob, ktorý zahŕňa podrobenie acylovanej zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) redukcii použitím katalyzátora na asymetrickú redukcii, napr. komplexu tranzitný kov - opticky aktívny fosfin. Ako komplex tranzitný kov - opticky aktívny fosfin je možné uviesť napríklad komplex ruténium - opticky aktívny fosfin. Výhodne sa používajú ruténium-2,2'-bis(difenylfosfín)-1,1'-binaftyl-deriváty vrátane diruténiumtetrachlór-bis(2,2'-bis(difenylfosfín)-1,1'-binaftyl)trietylaminu a (2,2'-bis(difenylfosfín)-1,1'-binaftyl)ruténiumdiacetátu. Reakčné podmienky sú v podstate rovnaké ako podmienky výroby opticky aktívneho aminalkylového derivátu zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV), ktorá sa bude opisovať. Podmienky acylácie zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) sú v podstate rovnaké ako podmienky pri výrobe zlú-

čeniny všeobecného vzorca (I) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVI), ktorá sa bude opisovať.

Na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII), v ktorom R<sup>2</sup> znamená alkylovú skupinu, sa acylovaná zlúčenina, získaná podľa uvedeného postupu, alkyluje zodpovedajúcim alkylačným činidlom (napr. alkylhalogenidy a sulfonáty s alkoholmi) v prítomnosti zásady. Alkylačné činidlo sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII), ktorá sa má nim alkylovať. Medzi zásady patrí napríklad anorganická zásada, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické aminy, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne aminy, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, litiumdiizopropylamid, litiumhexametyldisilazid atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne -10 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (XVII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII), v ktorej sa redukuje skupina dvojitej väzby, sa skupina dvojitej väzby v zlúčenine všeobecného vzorca (XVII) katalyticky redukuje za rovnakých podmienok, ako sú podmienky pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII).

Zlúčenina všeobecného vzorca (XVIII) sa môže vyrobiť odstránením chrániacej skupiny (deprotekcii) hydroxylovej skupiny v zlúčenine všeobecného vzorca (XVII). Stupeň deprotekcii sa uskutočňuje spôsobmi známymi z oblasti techniky. Je možný napríklad odkaz na kapitolu „Protection for Phenols and Catechols“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ T. W. Greena (druhé vydanie, 1991).

Zlúčenina všeobecného vzorca (XIX) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII) so zodpovedajúcim činidlom (napr. alkylhalogenidy, sulfonáty s alkoholmi atď.) v prítomnosti zásady. Alkylačné činidlo sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII). Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zá-

sadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamín, tripropylamín, tributylamín, cyklohexyldimetylamín, 4-dimetylamínopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., a alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (XIX) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XX) (v ktorom R<sup>8</sup> znamená atóm vodíka, atóm halogénu, prípadne substituovanú uhľovodíkovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxyskupinu, hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyánovú skupinu alebo prípadne substituovanú aminovú skupinu, R<sup>9</sup> znamená uhľovodíkovú skupinu a ďalšie symboly znamenajú ako je uvedené) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII) so zodpovedajúcim  $\alpha$ -halogénketómom (napr.  $\alpha$ -chlórketómom,  $\alpha$ -brómketómom,  $\alpha$ -jódketómom atď.) v prítomnosti zásady.  $\alpha$ -Halogénketón sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII). Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamín, tripropylamín, tributylamín, cyklohexyldimetylamín, 4-dimetylamínopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., a alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., amidy, ako

je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (XX) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXI) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII) so zodpovedajúcim alkylačným činidlom (napr. substituovanými acetylénaalkylhalogenidmi, sulfonátmi so substituovanými acetylénovými alkoholmi atď.) v prítomnosti zásady. Alkylačné činidlo sa používa v množstve približne 1,0 až 20 mólov, výhodne približne 1,0 až 10 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII). Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamín, tripropylamín, tributylamín, cyklohexyldimetylamín, 4-dimetylamínopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (XXI) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môže vyrábať cyklizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XIX), (XX) alebo (XXI) známou z oblasti techniky. Cyklizácia sa môže uskutočňovať napríklad zahriatím zlúčeniny, použitím kyslej látky, použitím zásaditej látky alebo analogickými spôsobmi.

Cyklizácia zahrievaním sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad vysokovriace uhľo-



vodíky, ako je 1,2,3,4-tetrahydronaftalén, brómbenzén atď., vysokovriace étery, ako je difenyléter, dimetyléter dietylénglykolu atď., N,N-dimetylanilín, N,N-dietylanilín atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 10 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 100 až 300 °C, výhodne 150 až 250 °C.

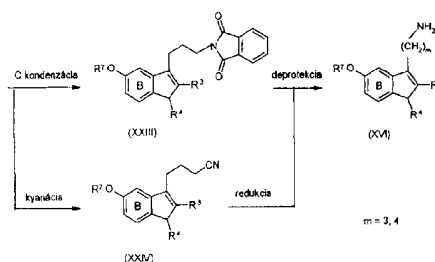
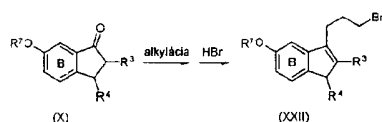
V prípade, ak sa cyklizácia uskutočňuje použitím kyslých látok, medzi kyslé látky patria napríklad oxychlorid fosforečný, oxid fosforečný, oxid fosforitý, tionylchlorid, kyselina bromovodíková, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina polyfosforečná, kyselina p-toluénsulfónová atď. Kyslá látka sa používa v množstve približne 0,5 až 100 mmólov, výhodne približne 5,0 až 20 mmólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XIX), (XX) alebo (XXI). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlór-etán atď., anhydridy kyselín, ako je anhydrid kyseliny octovej atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C.

V prípade, ak sa cyklizácia uskutočňuje použitím zásaditých látok, medzi zásadité látky patria napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný atď. Zásaditá látka sa používa v množstve približne 0,5 až 100 móllov, výhodne približne 2,0 až 20 móllov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XIX), (XX) alebo (XXI). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C.

Produkt všeobecného vzorca (I) získaný uvedenou cyklizáciou sa môže izolovať z reakčnej zmesi spôsobmi známymi z oblasti techniky a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom je zredukovaná dvojité väzba, sa skupina dvojitej väzby v zlúčenine všeobecného vzorca (I) katalyticky redukuje za rovnakých podmienok, ako sú podmienky na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII).

#### Reakčná schéma 2



Zlúčenina všeobecného vzorca (XXII) sa môže vyrábať alkyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca (X) a nasledovným zreagovaním s kyselinou bromovodíkovou. Na alkyláciu sa pripraví Grignardovo činidlo z cyklopropylbromidu a horčička zriedené inertným rozpúšťadlom a potom sa použije pre zlúčeninu všeobecného vzorca (X). Výroba Grignardovho činidla z cyklopropylbromidu sa môže uskutočňovať spôsobmi známymi z oblasti techniky. Horčička sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 móllov, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na mól cyklopropylbromidu. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 10 hodinami, výhodne medzi 15 minútami a 3 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 150 °C, výhodne 40 až 80 °C. V reakčnej zmesi môže byť prítomné malé množstvo jódu. Takto vyrobené Grignardovo činidlo sa nechá pri teplote miestnosti skončiť reakciu. Potom po odstránení rozpúšťadla destiláciou alebo bez jeho odstránenia, sa Grignardovo činidlo zriedi rozpúšťadlom, ktoré sa k nemu pridá, prikvapne sa k nemu zlúčenina všeobecného vzorca (X) a nechá sa s ním reagovať. Zlúčenina všeobecného vzorca (X) sa použije v množstve približne 0,4 až 3,0 móly, výhodne približne 0,4 až 1,0 mól na mól Grignardovho činidla. Rozpúšťadlo, ktoré sa používa na zriedenie Grignardovho činidla, nie je špecificky definované, pokiaľ v ňom plánovaná reakcia prebieha. Zahŕňa napríklad aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., halogénované uhľovodíky, ako je chlórto-luén atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., alebo vhodnú zmes týchto rozpúšťadiel. Rozpúšťadlá na zriedenie sa používajú v množstve približne 1,0- až 30-násobok objemu, výhodne približne 1,0- až 15-násobok objemu vzhľadom na Grignardovo činidlo. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 10 hodinami, výhodne medzi 15 minútami a 3 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 150 °C, výhodne 40 až 100 °C. Produkt sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou. Bromovodíková kyselina sa používa v množstve približne 1,0 až 30 móllov, výhodne približne 1,0 až 5,0 móllov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné proti reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., u-hľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, he-



xán atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 1 hodinou a 60 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 15 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 80 °C. Produkt všeobecného vzorca (XXII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delcím, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

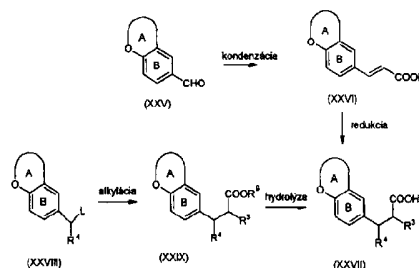
Zlúčenina všeobecného vzorca (XXIII) sa môže vyrábať zreagovaním zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII) s ftalimidom draselným. Ftalimid draselný sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII). Kondenzácia zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII) s ftalimidom draselným sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám, a prípadne v prítomnosti zásady. Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylamino-pyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII). Medzi rozpúšťadlá patria napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 20 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 8 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 150 °C, výhodne 20 až 80 °C. Produkt všeobecného vzorca (XXIII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delcím, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

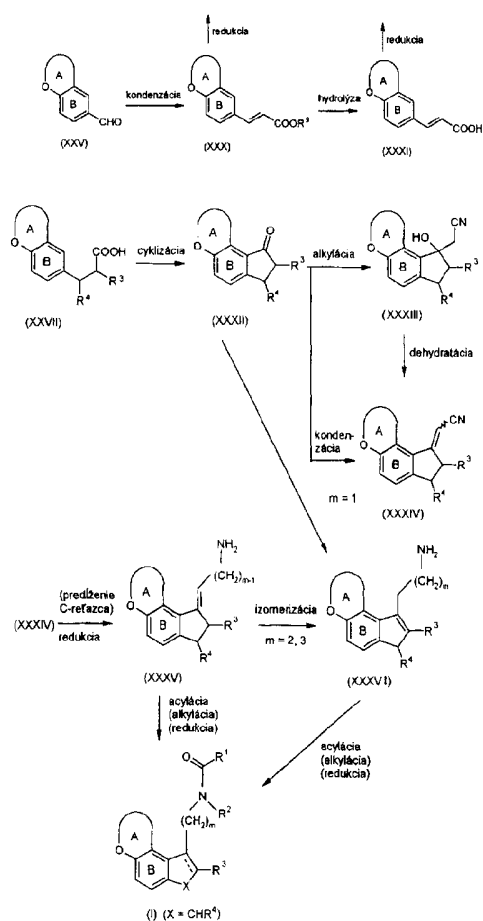
Zlúčenina všeobecného vzorca (XXIV) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII) s kyanovou zlúčeninou. Medzi kyanové zlúčeniny patrí napríklad kyanid sodný, kyanid draselný a ich zmes. Môže sa vyrábať v reakčnom systéme zreagovaním kyanovodíka so zásaditým materiálom, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný alebo uhličitan draselný. Kyanová zlúčenina sa používa v množstve približne 0,8 až 10 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid

atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán, chlórbenzén, o-dichlórbenzén atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Môže sa tiež použiť kombinácia vody a vo vode nerozpustného alebo vo vode zle rozpustného organického rozpúšťadla, ktoré sa vyberie z uvedených rozpúšťadiel, v prítomnosti katalyzátora fázového prenosu. Medzi katalyzátory fázového prenosu patria napríklad kvartérne amóniové soli, ako je tetrabutylamóniumbromid, benzyltrietylamóniumchlorid atď., a kvartérne fosfóniové soli. Katalyzátor fázového prenosu sa používa v množstve približne 0,001 až 10 mólov, výhodne približne 0,005 až 0,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXII). Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 20 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 8 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 20 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (XXIV) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delcím, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XVI) sa môže vyrábať rozkladom imidoskupiny v zlúčenine všeobecného vzorca (XXIII). Pri tejto reakcii sa všeobecne 1 mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXIII) nechá zreagovať s približne 1,0 až 20 mólm, výhodne približne 1,0 až 5,0 mólm amínov, ako je metylamin, etylamin atď., hydrazin, ako je hydrazin, fenylhydrazin atď., sulfidov alkalických kovov, ako je sírnik sodný, sírnik draselný atď., minerálnych kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová atď. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 12 až 100 °C. Produkt všeobecného vzorca (XVI) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delcím, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou. Zlúčenina všeobecného vzorca (XVI) sa môže vyrábať tiež redukciou kyanovej skupiny v zlúčenine všeobecného vzorca (XXIV) rovnakým spôsobom ako pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XII).

Reakčná schéma 3





Zlúčenina všeobecného vzorca (XXV) sa môže vyrábať spôsobmi známymi z oblasti techniky, napríklad spôsobmi opísanými v J. Org. Chem. 49, 409 (1984) a J. Indian Chem. Soc. 36, 76 (1959) alebo analogickými spôsobmi.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXVIII) (v ktorom L znamená odchádzajúcu skupinu, ako je atóm halogénu, alkylsulfonylová skupina, alkylsulfonyloxyskupina alebo arylsulfonyloxyskupina) sa môžu vyrábať spôsobmi známymi z oblasti techniky, napríklad spôsobmi opísanými v J. Chem. Soc. 2455 (1956) a taktiež 4665 (1958) alebo analogickými spôsobmi.

Atóm halogénu ako skupina L zahŕňa napríklad atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu atď. Alkylsulfonylová skupina ako skupina L zahŕňa napríklad alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka (napr. metánsulfonylovú skupinu, etánsulfonylovú skupinu atď.) atď. Alkylsulfonyloxyskupina ako skupina L zahŕňa napríklad prípadne halogénovanú alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka (napr. metánsulfonyloxyskupinu, etánsulfonyloxyskupinu, trichlórmetánsulfonyloxyskupinu atď.) atď. Arylsulfonyloxyskupina ako skupina L zahŕňa napríklad prípadne substituovanú benzénsulfonyloxyskupinu (napr. p-toluénsulfonyloxyskupinu, benzénsulfonyloxyskupinu atď.) atď.

Pretože zlúčeniny v uvedených reakčných schémach sú komerčné produkty, ak sú dostupné, môžu sa používať priamo.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXVI) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXV) a kyseliny malónovej Knovenagelovou kondenzáciou v prítomnosti zásady rovnakým spôsobom ako je uvedené pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (III). Jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca

(XXV) sa nechá zreagovať s približne 1,0 až 5,0 mólmí, výhodne s približne 1,0 až 2,0 mólmí kyseliny malónovej. Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, pyridín, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď. Zásada sa používa v množstve približne 0,1 až 10,0 mólov, výhodne približne 0,1 až 5,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXV). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je rôzna, podľa použitých reakčných činidiel a podľa rozpúšťadiel. Zvyčajne sa pohybuje medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 8 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 150 °C, výhodne 0 až 130 °C. Produkt všeobecného vzorca (XXVI) sa môže používať v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXX) sa môže vyrábať reakciou fosfonátkarboniónu, ktorý sa vyrobí reakciou trialkylfosfonoacetátu so zásadou, so zlúčeninou všeobecného vzorca (XXV) rovnakým spôsobom ako je uvedené pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (II). Táto zlúčenina všeobecného vzorca (XXX) sa získa ako jediná E-alebo Z-konfiguračná forma izoméru alebo ako zmes týchto E- a Z-izomérov. Medzi trialkylfosfonoacetát, ako bolo uvedené, patrí napríklad etyldietylfosfonoacetát atď. Jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXV) sa nechá zreagovať s približne 1,0 až 3,0 mólmí, výhodne s približne 1,0 až 1,5 mólu dialkylalkylfosfonoacetátu. Medzi zásady patria napríklad hydridy alkalickejch kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, diizopropylamid lítiny, hexametyldisilazid lítiny atď., alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXV). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetylán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je 1 až 50 hodín, výhodne 1 až 10 hodín. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Zmes izomérov zlúčeniny všeobecného vzorca (XXX) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa

z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXI) sa môže vyrábať hydrolyzou esterovej časti zlúčeniny všeobecného vzorca (XXX) pôsobením kyseliny alebo zásady rovnakým spôsobom, ako je uvedené pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (IX) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII). Pri kyslej hydrolyze sa zvyčajne používajú minerálne kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová atď., Lewisove kyseliny, ako je chlorid boritý, fluorid boritý atď., kombinácia Lewisovej kyseliny a tiolu alebo sulfidu, organické kyseliny, ako je kyselina trifluóroctová, kyselina p-toluénsulfónová atď. Pri alkalicknej hydrolyze sa zvyčajne používajú hydroxidy kovov, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý atď., uhličitany kovov, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď., organické zásady, ako je trietylamín, imidazol, formamidín atď. Tieto kyseliny a zásady sa používajú v množstvách približne 0,5 až 10 mólov, výhodne približne 0,5 až 3,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXX). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď bez rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., aromatické uhl'ovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhl'ovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhl'ovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda atď. alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 60 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 12 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne 0 až 120 °C. Produkt všeobecného vzorca (XXXI) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXIX) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVIII) s esterovým derivátom všeobecného vzorca  $R^3CH_2COOR^9$  (v ktorom  $R^3$  a  $R^9$  znamenajú ako je uvedené) v prítomnosti zásady rovnakým spôsobom ako je uvedené pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (VI). „Uhl'ovodíková skupina“ ako  $R^9$  zahŕňa napríklad uvedenú „uhl'ovodíkovú skupinu“. Z uvedených príkladov uhl'ovodíkovej skupiny  $R^9$  výhodne znamená nižšiu alkylovú skupinu (napr. alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je metylová, etylová, izopropylová skupina atď.) alebo prípadne substituovanú benzylovú skupinu. „Prípadne substituovaná benzylová skupina“ môže mať 1 až 3 substituenty, ako sú atómy halogénu alebo alkylovej skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, v ktorýchkoľvek substituuovateľných polohách benzylovej skupiny. Konkrétne sem patrí benzylová skupina, p-chlórbenzylová skupina, p-metylbenzylová skupina atď.

Esterový derivát sa používa v množstve 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVIII). Medzi zásady patria napríklad

klad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamín, tripropylamín, tributylamín, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, litiumdiizopropylamid, litiumhexametyldisilazid atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVIII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhl'ovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhl'ovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne -10 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (XXIX) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXIX) sa môže vyrábať taktiež katalytickou redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXX) v atmosfére vodíka v prítomnosti rôznych katalyzátorov rovnakým spôsobom ako pri uvedenej katalytickej redukcii zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) na zlúčeninu všeobecného vzorca (VII). Medzi katalyzátory používané na túto reakciu patrí napríklad oxid platičitý, platina na aktívnom uhlí, paládium na aktívnom uhlí, paládium na sírane barnatóm, nikel, oxid meďnato-chromitý, ródium, kobalt, ruténium atď. Množstvo katalyzátora, ktoré sa používa, môže byť približne 5 až 1000 % hmotn., výhodne približne 5 až 300 % hmotn. vzhľadom na zlúčeninu všeobecného vzorca (XXX). Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., nasýtené uhl'ovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je napríklad kyselina mravčia, kyselina octová atď., voda atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je rôzna, podľa aktivity a množstva použitého katalyzátora, zvyčajne medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 120 °C, výhodne 20 až 80 °C. Tlak v tejto reakcii je zvyčajne 0,1 až 10 MPa. K reakčnému systému sa môžu pridať prísady (promótoary), ktoré zvyšujú aktivitu použitého katalyzátora. Medzi kyslé prísady výhodne používané na tento účel patria napríklad anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina

bromovodíková, kyselina fosforečná atď., organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina šťavelová, kyselina ftálová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamforsulfónová atď. Výhodne sa používajú také zásadité príslušné, ktoré zahŕňajú napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný atď. Produkt všeobecného vzorca (XXIX) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXVII) sa môže vyrábať katalytickou redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVI) alebo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXI) v atmosfére vodíka rovnakým spôsobom ako pri uvedenej katalytickej redukcii zlúčeniny všeobecného vzorca (XXX) na zlúčeninu všeobecného vzorca (XXIX) alebo pri uvedenej katalytickej redukcii zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) alebo zlúčeniny všeobecného vzorca (IX) na zlúčeninu všeobecného vzorca (V).

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXVII) sa môže vyrábať tiež hydrolyzou esterovej časti zlúčeniny všeobecného vzorca (XXIX) kyselinou alebo zásadou rovnakým spôsobom, ako je uvedené pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (V) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (VII). Pri kyslej hydrolyze sa zvyčajne používa minerálna kyselina, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová atď., Lewisove kyseliny, ako je chlorid boritý, fluorid boritý atď., kombinácia Lewisovej kyseliny a tiolu alebo sulfidu, organické kyseliny, ako je kyselina trifluóroctová, kyselina p-toluénsulfónová atď. Pri alkalickej hydrolyze sa zvyčajne používajú hydroxidy kovov, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid barnatý atď., uhličitany kovov, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď., a organické zásady, ako je trietylamin, imidazol, formamidín atď. Tieto kyseliny a zásady sa používajú v množstvách približne 0,5 až 10,0 mólov, výhodne približne 0,5 až 6,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXIX). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď bez rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné k reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., étery, ako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórretán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 60 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 12 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne 0 až 120 °C. Produkt všeobecného vzorca (XXVII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXII) sa môže vyrábať cyklizáciou, známou z oblasti techniky, zlúčeniny vše-

obecného vzorca (XXVII) rovnakým spôsobom ako pri uvedenej cyklizácii zlúčeniny všeobecného vzorca (V) na zlúčeninu všeobecného vzorca (X). Cyklizácia sa môže uskutočňovať napríklad zahrievaním zlúčeniny, použitím kyslých látok, spôsobom obsahujúcim reakciu s halogenačným činidlom a následnou cyklizáciou v prítomnosti Lewisovej kyseliny alebo analogickými spôsobmi.

Cyklizácia zahrievaním sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné proti reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad vysokovriace uhľovodíky, ako je 1,2,3,4-tetrahydronaftalén atď., vysokovriace étery, ako je difenyléter, dimetyléter dietylénglykolu atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 10 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 100 až 300 °C, výhodne 100 až 200 °C.

V prípade, ak sa cyklizácia uskutočňuje použitím kyslých látok, medzi príklady kyslých látok patrí napríklad oxychlorid fosforečný, oxid fosforečný, oxid fosforitý, tionylchlorid, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina polyfosforečná, kyselina p-toluénsulfónová atď. Kyslá látka sa používa v množstve približne 0,5 až 100 mólov, výhodne približne 5,0 až 20 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné proti reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., étery, ako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórretán atď., anhydridy kyselín, ako je anhydrid kyseliny octovej atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C.

V prípade, ak sa cyklizácia uskutočňuje v prítomnosti Lewisovej kyseliny po zreagovaní zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVII) s halogenačným činidlom, medzi príklady používaného halogenačného činidla patria tionylhalogenidy, ako je tionylchlorid, tionylbromid atď., fosforylhalogenidy, ako je fosforylchlorid, fosforylbromid atď., halogenidy fosforu, ako je chlorid fosforečný, chlorid fosforitý, bromid fosforečný, bromid fosforitý atď., oxalylhalogenidy, ako je oxalylchlorid atď., fosgén atď. Halogenačné činidlo sa používa v množstve približne 1,0 až 30 mólov, výhodne približne 1,0 až 10 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné proti reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., étery, ako je tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórretán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne -10 až 120 °C. Produkt sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom

stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou. Medzi Lewisove kyseliny, ktoré sa používajú na ďalšiu cyklizáciu, patrí napríklad bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinočnatý, bezvodý chlorid železitý atď. Lewisova kyselina sa používa v množstve približne 0,1 až 20 mólov, výhodne približne 0,2 až 5,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné proti reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad aromatické uhľovodíky, ako je benzén, toluén atď., halogénované uhľovodíky, ako je monochlórbenzén, o-dichlórbenzén, 1,2,4-trichlórbenzén, dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne -5 až 120 °C. Produkt všeobecného vzorca (XXXII) získaný uvedenou cyklizáciou sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Aby tieto cyklizačné reakcie prebiehali prevažne požadovaným smerom, môže sa cyklizácia uskutočňovať po substitúcii atómom halogénu alebo atómami halogénu tej polohy alebo polôh na benzénovom jadre, ktoré sú neziaduce na požadovanú cyklizáciu. V tomto prípade halogenácia zahŕňa napríklad zvyčajnú halogenáciu používajúcu halogenačné činidlo (napr. atóm halogénu, ako je atóm brómu alebo atóm chlóru), halogenáciu používajúcu halogenačné činidlo spolu s katalyzátorom kovu, ako je železo, chloráciu použitím chloridu titaničitého s kyselinou trifluoroctovou, halogenáciu používajúcu halogenid medi, chloráciu používajúcu sulfurylchlorid s chloridom hlinitým a tak ďalej. Z nich je pre prvý stupeň halogenácie výhodná zvyčajná halogenácia. Ak je potrebný ďalší halogenačný stupeň, výhodným spôsobom je spôsob používajúci ako katalyzátor železo. V tejto reakcii sa halogenačné činidlo používa v množstve 0,8 až 3 móly, výhodne 1 až 2 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVII). Katalyzátor železa sa používa v množstve 0,01 až 0,5 ekvivalenta, výhodne 0,05 až 0,2 ekvivalenta na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXVII). Reakcia sa uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je inertné proti reakčným zložkám. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad uhľovodíky, ako cyklohexán, hexán atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina propionová atď. alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 10 hodinami, výhodne medzi 20 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 120 °C, výhodne -10 až 80 °C. Je taktiež možné uskutočniť dva alebo tri stupne halogenácie v jednom stupni. V takomto prípade sa halogenačné činidlo používa v dvojnásobnom množstve než ako bolo uvedené.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXIV) sa môže vyrábať tiež reakciou karbaniónu, ktorý vznikne reakciou acetonitrilu so zásadou, so zlúčeninou všeobecného vzorca (XXXII). Získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca (XXXIII). Nasleduje dehydratácia výslednej zlúčeniny (XXXIII) rovnakým spôsobom ako bolo uvedené pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XII) zo zlúčeniny (X). Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXIV) sa získava ako jediná E-forma alebo Z-forma konfiguračného izoméru alebo ako zmes takýchto E- a Z-izomérov. Acetonitril sa používa v množstve približne 1,0 až 3,0 móly, výhodne približne 1,0 až 1,3 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXII). Medzi zásady patria napríklad hydridy alkalickej kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametýldisilazid atď., a alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 100 °C, výhodne -78 až 50 °C. Získaný produkt sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Katalyzátor, ktorý sa používa na dehydratáciu, zahŕňa napríklad kyslé katalyzátory, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, hydrogensíran draselný, kyselina šťaveľová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamforsulfónová, komplex fluoridu boritého s éterom atď., a zásadité katalyzátory, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď. Ak sa to požaduje, môže sa tiež používať dehydratačné činidlo, ako je N,N-cyklohexylkarbodiimid a tiež oxid hlinitý, oxid sodný, oxychlorid fosforečný, tionylchlorid, metansulfonylchlorid atď. Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXIV) sa môže vyrábať tiež reakciou karbaniónu fosfonátu, ktorý sa vytvorí reakciou trialkylfosfonoacetátu so zásadou, so zlúčeninou všeobecného vzorca (XXXII) rovnakým spôsobom ako pri uvedenej výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Táto zlúčenina vše-

obecného vzorca (XXXIV) sa získa ako jediná E- alebo Z-konfiguračná forma izoméru alebo ako zmes týchto E- a Z-izomérov. Medzi trialkylfosfonoacetát patrí napríklad dietylkyanmetylfosfonoacetát atď. Jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXII) sa nechá zreagovať s približne 1,0 až 3,0 mólmí, výhodne s približne 1,0 až 1,5 mólu trialkylfosfonoacetátu. Medzi zásady patria napríklad hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, diizopropylamid lítny, hexametyldisilazid lítny atď., alkoxyidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne 1 až 50 hodín, výhodne 1 až 10 hodín. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Zmes izomérov zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXIV) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

V prípade, ak reťazec atómov uhlíka bočného reťazca zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXIV) je predĺžený, je to možné uskutočniť spôsobmi známymi z oblasti techniky na predĺžovanie reťazca atómov uhlíka, napríklad reakciou zahŕňajúcou hydrolyzu kyanovej skupiny za alkalických alebo kyslých podmienok, ktorou sa premenia na karboxylovú skupinu, alebo premenou karboxylovej skupiny na esterovú skupinu, ktorá sa potom podrobí redukcii, takže sa získa alkohol a nasleduje halogenácia a kyanácia.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXV) sa môže vyrábať redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXIV) rovnakým spôsobom ako je uvedené pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XII). Medzi redukčné činidlá užitočné v tejto reakcii patria napríklad hydridy kovov, ako je hydrid hlinitý, diizobutylaluminiumhydrid atď., komplexné hydridy kovov, ako je hydridohlinitan lítny, hydridoboritan sodný atď. Medzi použiteľné hydrogenačné katalyzátory patrí napríklad taký katalyzátor, ako je Raneyov nikel, Raneyov kobalt atď. Čo sa týka množstva redukčného činidla, hydrid kovu sa používa v množstve približne 1,0 až 10 mólov, výhodne približne 1,0 až 3,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXIV), komplexný hydrid kovu sa používa v množstve približne 1,0 až 10 mólov, výhodne približne 1,0 až 3,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXIV). Pri hydrogenácii sa taký katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt používa v množstve približne 10 až 1000 % hmotn., výhodne približne 80 až 300 % hmotn. vzhľadom na zlúčeninu všeobecného vzorca (XXXIV). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán atď., amidy, ako je N,N-

-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. V prípade, že sa používa taký katalyzátor ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt, k systému sa môžu pridať amíny, ako je amoniak, aby sa zabránilo akýmkoľvek možným vedľajším reakciám. Reakčná doba sa mení podľa aktivity katalyzátora a podľa použitého množstva katalyzátora. Zvyčajne je medzi 1 hodinou a 100 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 50 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 120 °C, výhodne 20 až 80 °C. V prípade, že sa používa taký katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt, tlak vodíka je zvyčajne 0,1 až 10 MPa. Produkt zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Pri použití silnejších reakčných podmienok pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV) (napr. uskutočňovaním reakcie pri vyšších teplotách a za dlhší čas) sa môže súčasne uskutočňovať redukcia dvojitej väzby a redukcia silánovej skupiny.

Na výrobu opticky aktívnej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa používa spôsob, ktorý zahŕňa redukciiu zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV) použitím napríklad katalyzátora na asymetrickú redukciiu a výsledný produkt sa podrobí acylácii.

Ako katalyzátor asymetrickej redukcie je možné uviesť napríklad komplexy tranzitný kov - opticky aktívny fosfín. Príklady komplexov tranzitný kov - opticky aktívny fosfín zahŕňajú komplexy ruténium - opticky aktívny fosfín. Všeobecne sa výhodne používa napr. ruténium-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl-derivát, ako je diruténiumtetrachlór-bis(2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl)trietylamin.

Pri opticky aktívnom terciárnom fosfine v komplexoch ruténium - opticky aktívny fosfín existujú dva druhy optických izomérov, t. j. (R)- a (S)-izoméry. Prípadným výberom ktoréhokoľvek (R)- alebo (S)-izoméru opticky aktívneho fosfinu v komplexoch ruténium - opticky aktívny fosfín je možné selektívne získať opticky aktívnu zlúčeninu (v podstate v čistom stave).

Redukcia sa môže uskutočňovať za opísaného zvýšeného tlaku, napríklad v autokláve za opísaného tlaku zahrievaním a miešaním.

Množstvo katalyzátora komplexu ruténium - opticky aktívny fosfín je vzhľadom na zlúčeninu všeobecného vzorca (XXXV) polovičkou až 1/1000 molárneho množstva, výhodne 1/10 až 1/500 molárneho množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV).

Reakcia sa môže uskutočňovať v organickom rozpúšťadle. Medzi príklady organického rozpúšťadla patria aromatické uhoľovodíky, ako je toluén, benzén, chlórbenzén atď., alifatické estery, ako je etylacetát, propylacetát, butylacetát atď., étery, ako je izopropyléter, dietyléter, tetrahydrofurán atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, dichlórétán atď., alkoholy, ako je metanol, etanol, izopropanol atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid atď., alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Z nich sú výhodné alkoholy, výhodnejší je metanol.

Pri reakcii je objem organického rozpúšťadla vzhľadom na 1 hmotnostný diel zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV) zvyčajne 1 až 1000-násobok objemu, výhodne 2 až 20-násobok tohto objemu. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 150 °C, výhodne 5 až 100 °C, výhodnejšie 10 až 80 °C. Tlak vodíka v reakcii sa pohybuje zvyčajne od 0,5 MPa do

15 MPa, výhodne od 3 do 11 MPa. Reakčná doba je zvyčajne medzi 0,5 hodinou a 100 hodín, výhodne 1 až 50 hodín, výhodnejšie medzi 5 hodinami a 25 hodinami.

Pri tejto reakcii sa do reakčnej zmesi môže prípadne pridať Lewisova kyselina, protická kyselina alebo podobné.

Reakcia zlúčeniny, ktorá sa má redukovať, sa môže uskutočňovať po pridaní požadovanej opticky aktívnej látky do reakčnej zmesi, v množstve zvyčajne v rozmedzí od 1/200 do 1/5 hmotnostného diela, výhodne 1/100 do 1/10 hmotnostného diela na 1 hmotnostný diel východiskovej zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV).

Rýchlosť konverzie zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV) na požadovanú opticky aktívnu zlúčeninu sa môže stanoviť nasledujúcim spôsobom:

Vzorka príslušného množstva reakčnej zmesi odobratá po skončení reakcie sa podrobí vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografii (HPLC) použitím vhodnej chirálnej kolóny známej z oblasti techniky (napr. Chiralpak (vyrobenej Dai- cel Chemical Industries Ltd.), Ultron ES-OVM (Shinwa Chemical Industries Ltd.)) tak, že sa môžu stanoviť príslušné množstvá požadovaných opticky aktívnych zlúčenín.

Z reakčnej zmesi získanec uvedenou reakciou sa spôsobmi známymi z oblasti techniky (napr. extrakcia rozpúšťadlom, fázovým prenosom, kryštalizáciou, rekryštalizáciou a chromatografiou) môžu získať opticky aktívne aminové deriváty.

Opticky aktívna zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môže vyrábať tak, že sa takto získaný opticky aktívny aminový derivát podrobí acylácii. Reakčné podmienky sú v podstate rovnaké ako podmienky pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVI), ako sa bude opisovať.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXVI) s  $m = 2$  alebo 3 sa môže vyrábať izomerizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV) kyselinou rovnakým spôsobom ako pri uvedenej výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XV). Medzi výhodné kyslé katalyzátory, ktoré sa používajú, patria napríklad anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atď., organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina šťaveľová, kyselina fialová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina maleínová, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamfórsulfónová atď., komplex fluoridu boritého s éterom atď. Kyslé katalyzátory sa používajú v množstve približne 0,01 až 10 mólov, výhodne približne 0,01 až 5,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 2 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne -10 až 100 °C. Produkt zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVI) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa

ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXVI) s  $m = 1$  sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXII) s trimetylsilylkyanidom v prítomnosti Lewisovej kyseliny a nasledujúcim zreagovaním výsledného medzi-produktu s kyselinou, aby sa odstránila trimetylsilyloxy-skupina. Potom sa zredukuje kyanová skupina rovnakým spôsobom ako pri uvedenej výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Medzi Lewisove kyseliny patri napríklad jodid zinočnatý, bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinočnatý, bezvodý chlorid železitý atď. Katalyzátor typu Lewisovej kyseliny sa používa v množstve približne 0,01 až 10 mólov, výhodne približne 0,01 až 1,0 mól na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 3 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne -10 až 100 °C. Získaný medziprodukt sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou. Potom sa medziprodukt nechá zreagovať s kyselinou. Medzi kyseliny výhodne patria napríklad anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atď., organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina šťaveľová, kyselina fialová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina maleínová, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamfórsulfónová atď., komplex fluoridu boritého s éterom atď. Kyselina sa používa v množstve približne 1 až 100 mólov, výhodne približne 1 až 10 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 20 až 150 °C. Redukcia kyanovej skupiny vo výslednej zlúčenine sa môže uskutočňovať za rovnakých podmienok, ako sú podmienky pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XII). Produkt zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVI) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to však požaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môže vyrábať tiež reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVI) s karbo-



xylovou kyselinou alebo jej soľou alebo ich reaktívnym derivátom. Medzi karboxylové kyseliny patria napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca  $R^1\text{-COOH}$  (v ktorom  $R^1$  znamená ako je uvedené). Medzi reaktívne deriváty karboxylovej kyseliny patria napríklad halogenidy kyselín (napríklad chloridy kyselín, bromidy kyselín atď.), amidy kyselín (napr. amidy pyrazolu, imidazolu, benzotriazolu atď.), anhydridy kyselín (napr. anhydridy alifatických karboxylových kyselín s 1 až 6 atómami uhlíka, ako sú anhydridy kyseliny octovej, anhydridy kyseliny propiónovej, anhydridy kyseliny maslovej atď.), azidy kyselín, aktívne estery (napr. dietoxyfosfáty, difenoxifosfáty, p-nitrofenylestery, 2,4-dinitrofenylestery, kyanmetylestery, pentachlórphenylestery, estery s N-hydroxysukcínimidom, estery s N-hydroxyftalimidom, estery s 1-hydroxybenzotriazolom, estery so 6-chlór-2-hydroxybenzotriazolom, estery s 1-hydroxy-1H-2-pyridínom atď.), aktívne tioestery (napr. 2-pyridyltioestery, 2-benzotiazolyltioestery atď.) atď.

Namiesto použitia reaktívneho derivátu sa karboxylová kyselina alebo jej soľ môže nechať priamo zreagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (XXXVI) v prítomnosti vhodného kondenzačného činidla. Medzi kondenzačné činidlá patria napríklad N,N'-disubstituované karbodiimidy, ako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, hydrochlorid 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidu (WSC) atď., azolidy, ako je N,N'-karbonyldiimidazol atď., dehydratačné činidlá, ako je N-etoxykarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydrochinolín, oxychlorid fosforečný, alkoxyacetylény atď., 2-halogénpyridíniové soli, ako je 2-chlórmetylpyridíniumjodid, 2-fluór-1-metylpyridínium-jodid atď. Predpokladá sa, že reakcia s kondenzačným činidlom môže prebiehať cez reaktívny derivát použitej karboxylovej kyseliny. Karboxylová kyselina všeobecného vzorca  $R^1\text{-COOH}$  (v ktorom  $R^1$  znamená ako je uvedené) alebo jej reaktívny derivát sa používajú zvyčajne v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVI). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. V prípade, keď sa ako reaktívne deriváty karboxylových kyselín použijú halogenidy kyselín, reakcia sa môže uskutočňovať v prítomnosti činidla odstraňujúceho kyselinu, aby sa odstránil uvoľňovaný halogénovodík z reakčného systému. Medzi činidla odstraňujúce kyselinu patria napríklad zásadité soli, ako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamín, tripropylamín, tributylamín, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpipepidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď. Je potrebné, aby také činidlo, ktoré odstraňuje kyselinu, sa pridalo do reakčného systému vopred. Reakčná doba sa mení podľa reakčných použitých činidiel a podľa rozpúšťadiel a je zvyčajne medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 4 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 100 °C, výhodne 0 až 70 °C.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môže vyrábať tiež zreagovaním zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV) s karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca  $R^1\text{-COOH}$  (v

ktorom  $R^1$  znamená ako je uvedené) alebo jej soľou alebo jej reaktívnym derivátom. Zmes sa mieša 5 minút až 3 hodiny za kyslých podmienok, výhodne 10 minút až 1 hodinu pri 0 až 100 °C, výhodne 0 až 70 °C. Potom sa do reakčného systému pridá činidlo, ktoré odstraňuje kyselinu, ako je uvedené činidlo, takže výsledný medziprodukt sa acyluje. Tento spôsob môže byť doprevádzaný izomerizáciou reakčného systému na zlúčeninu všeobecného vzorca (I). Karboxylová kyselina alebo jej reaktívny derivát sa používajú zvyčajne v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXV). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Takto získaný produkt všeobecného vzorca (I) sa môže z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

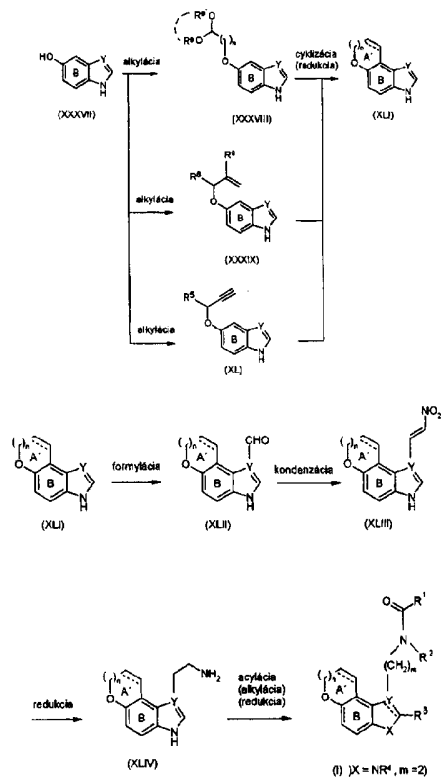
Na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom  $R^2$  znamená alkylovú skupinu, sa získaná acylovaná zlúčenina alkyluje zodpovedajúcim alkylačným činidlom (napr. alkylhalogenidy a sulfonyly a alkoholy) v prítomnosti zásady. Alkylačné činidlo sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorá sa s ním má alkylovať. Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cézny, hydrogenuhličitán sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamín, tripropylamín, tributylamín, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpipepidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkokidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne -10 až 150 °C. Produkt zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môže z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Na získanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom sa redukuje skupina dvojitej väzby, sa skupina dvojitej



vázby v zlúčenine všeobecného vzorca (I) katalytický redukuje za rovnakých podmienok, ako sú podmienky pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII).

Reakčná schéma 4



Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXVII) sa môže vyrábať spôsobmi známymi z oblasti techniky, napríklad spôsobmi opísanými v J. Chem. Soc. 2525 (1952), J. Chem. Soc. 1165 (1954), J. Org. Chem. 49, 4833 (1984), J. Heterocyclic Chem. 24, 941 (1987), J. Med. Chem. 17, 747 (1974), Helv. Chim. Acta 48, 252 (1965) alebo analogickými spôsobmi.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXVIII) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII) so zodpovedajúcim alkylačným činidlom (napr. alkylhalogenidy, sulfonáty s alkoholmi) v prítomnosti zásady. Alkylačné činidlo sa používa v množstve približne 0,5 až 5,0 mólov, výhodne približne 0,8 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII), ktorá sa má ním alkylovať. Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cézny, hydrogenuhličitán sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Produkt zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXIX) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to vyžaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

púšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Produkt zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVIII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to vyžaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XXXIX) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII) so zodpovedajúcim  $\alpha$ -halogénketónom v prítomnosti zásady.  $\alpha$ -Halogénketón sa používa v množstve približne 1,0 až 10,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 5,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII). Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán cézny, hydrogenuhličitán sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Produkt zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXIX) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to vyžaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XL) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII) so zodpovedajúcim alkylačným činidlom (napr. substituovaný acetylen-alkylhalogenidy, sulfonáty so substituovanými acetylenovými alkoholmi atď.) v prítomnosti zásady. Alkylačné činidlo sa používa v množstve približne 1,0 až 20,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 10,0 mólov na mól zlúče-

niny všeobecného vzorca (XXXVII). Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické aminy, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne aminy, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylamino-pyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórmetán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Produkt zlúčeniny všeobecného vzorca (XL) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to vyžaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Pri uvedenej alkylácii, ak alkylácia nie je selektívne smerovaná na hydroxylovú skupinu zlúčeniny, aminová skupina tejto zlúčeniny by mala byť chránená a potom by sa mala chrániaca skupina odstrániť, ak je to potrebné. Chránenie a odstránenie chrániacej skupiny aminovej skupiny sa môže uskutočňovať konvenčnými spôsobmi. Napríklad je možný odkaz na opis v kapitole „Protecting Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydanie, 1991).

Zlúčenina všeobecného vzorca (XLI) sa môže vyrábať cyklizáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVIII), (XXXIX) alebo (XL) známou z oblasti techniky. Cyklizácia sa môže uskutočňovať napríklad zohriatím zlúčeniny, použitím kyslej látky, použitím zásaditej látky alebo analogickými spôsobmi.

Cyklizácia zahrievaním sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad vysokovriace uhoľovodíky, ako je 1,2,3,4-tetrahydronaftalén, brómbenzén atď., vysokovriace étery, ako je difenyléter, dimetyléter dietylenglykolu atď., N,N-dimetylanilín, N,N-dietylanilín atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 10 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 100 až 300 °C, výhodne 100 až 250 °C.

V prípade, že sa cyklizácia uskutočňuje použitím kyslých látok, medzi kyslé látky patria napríklad oxochlorid fosforečný, chlorid fosforečný, oxid fosforečný, oxid fosforitý, tionylchlorid, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, polyfos-

forečná kyselina, kyselina p-toluénsulfónová atď. Kyslá látka sa používa v množstve približne 0,5 až 100 mólov, výhodne približne 5,0 až 20,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVIII), (XXXIX) alebo (XL). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad aromatické uhoľovodíky, ako je benzén, toluén atď., nasýtené uhoľovodíky, ako je cyklohexán, hexán atď., étery, ako je tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórmetán atď., anhydridy kyselín, ako je anhydrid kyseliny octovej atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C.

V prípade, ak sa cyklizácia uskutočňuje použitím zásaditých látok, medzi zásadité látky patrí napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný atď. Zásaditá látka sa používa v množstve približne 0,5 až 100 mólov, výhodne približne 2,0 až 20 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVIII), (XXXIX) alebo (XL). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., ketóny, ako je acetón, metyletylketón atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C.

Skupina dvojitej väzby v kruhu, ktorý sa ako nový vytvoril uvedenou cyklizáciou, sa môže prípadne zredukovať za rovnakých podmienok, ako sú podmienky pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII).

Produkt všeobecného vzorca (XLI) získaný cyklizáciou sa môže z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a ľahko sa môže vyčistiť delením, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XLII) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XLI) spôsobmi známymi z oblasti techniky, napríklad podľa spôsobov opísaných v *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* 25, časť 3 (W. J. Houlihan, red., John Wiley and Sons, Inc., New York), strana 361 (1979), *J. Chem. Soc.* 3842 (1954), *Tetrahedron* 36, 2505 (1980), *Monatsch. Chem.* 117, 375 (1986) alebo analogickými spôsobmi.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XLIII) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XLII) a nitrometánu aldolovou kondenzáciou v prítomnosti zásady. Táto zlúčenina sa získava ako jediná E-forma alebo Z-forma konfiguračného izoméru alebo ako zmes takýchto E- a Z-izomérov. Nitrometán sa používa v množstve približne 1,0 až 100 mólov, výhodne približne 1,0 až 50 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XLII). Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný atď., primárne aminy, ako je metylamin, propylamin, butylamin, benzylamin, anilín atď., octan amónny, oxid hlinitý atď. Zásady sa používajú v množstve približne 0,01 až 5,0 mólov, výhodne približne 0,1 až 1,0 mól

na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XLII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 72 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne -10 až 150 °C. Produkt zlúčeniny všeobecného vzorca (XLIII) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to vyžaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XLIV) sa môže vyrábať redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XLIII). Medzi redukčné činidlá, ktoré sú použiteľné na túto reakciu, patria napríklad hydridy kovov, ako je hydrid hlinitý, diisobutylaluminiumhydrid atď., komplexné hydridy kovov, ako je hydridohlinitan lítny, hydridoboritan sodný, hydridoboritan lítny, kyanhydridoboritan sodný atď. Hydrogenáčne katalyzátory použiteľné na túto reakciu sú napríklad Raneyov nikel, oxid platičitý, platina na aktívnom uhlí, paládium na aktívnom uhlí, paládium na sírane barnatóm, nikel, oxid meďnatochromitý, ródium, kobalt, ruténium atď. Do reakčného systému sa môžu pridať prísady (promotory), ktoré zvyšujú aktivitu použitého katalyzátora. Medzi kyselinové prísady, ktoré sa výhodne používajú na tento účel patria napríklad anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atď., organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina trifluóroctová, kyselina šťaveľová, kyselina ftáľová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina maleínová, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamforsulfónová atď. Výhodne sa používajú tiež zásadité prísady, ktoré zahŕňajú napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný atď. Čo sa týka množstva použitého redukčného činidla, hydrid kovu sa používa v množstve približne 1,0 až 10 mólov, výhodne približne 1,0 až 3,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XLIII), pričom komplexný hydrid kovu sa používa v množstve približne 1,0 až 10 mólov, výhodne približne 1,0 až 3,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XLIII). Pri hydrogenácii sa takýto katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt, používajú v množstve približne 10 až 1000 % hmotn., výhodne približne 100 až 300 % hmotn. vzhľadom na zlúčeninu všeobecného vzorca (XLIII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba sa mení podľa aktivity katalyzátora alebo podľa aktivity redukčného činidla a podľa použitého množstva tohto katalyzátora alebo redukčného činidla. Zvyčajne je medzi 1 hodinou a 100 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 50 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 120 °C, výhodne 20 až 80 °C. V prípade, ak sa používa Raneyov nikel a

lebo podobný katalyzátor, bude tlak vodíka zvyčajne 0,1 až 10 MPa. Produkt všeobecného vzorca (XLIV) sa môže použiť v nasledujúcom reakčnom stupni, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu. Ak sa to vyžaduje, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (XLIV) sa môže vyrábať tiež spôsobmi známymi z oblasti techniky, napríklad spôsobmi opísanými v J. Med. Chem. 35, 3625 (1992), Tetrahedron 48, 1039 (1992) alebo analogickými spôsobmi.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XLIV) s karboxylovou kyselinou, jej soľou alebo jej reaktívnym derivátom. Medzi karboxylové kyseliny patria napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca R<sup>1</sup>-COOH (v ktorom R<sup>1</sup> znamená ako je uvedené). Medzi reaktívne deriváty karboxylovej kyseliny patria napríklad halogenidy kyselín (napríklad chloridy kyselín, bromidy kyselín atď.), amidy kyselín (napr. amidy pyrazolu, imidazolu, benzotriazolu atď.), anhydridy kyselín (napr. anhydridy alifatických karboxylových kyselín s 1 až 6 atómami uhlíka, ako sú anhydridy kyseliny octovej, anhydridy kyseliny propionovej, anhydridy kyseliny maslovej atď.), azidy kyselín, aktívne estery (napr. dietoxyfosfáty, difenoxifosfáty, p-nitrofenylestery, 2,4-dinitrofenylestery, kyanmetylestery, pentachlórphenylestery, estery s N-hydroxysukcinimidom, estery s N-hydroxy-ftalimidom, estery s 1-hydroxybenzotriazolom, estery so 6-chlór-1-hydroxybenzotriazolom, estery s 1-hydroxy-1H-2-pyridínom atď.), aktívne tioestery (napr. 2-pyridyl-tioestery, 2-benzotiazolyl-tioestery atď.) atď.

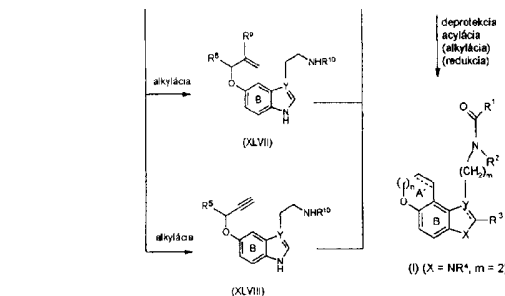
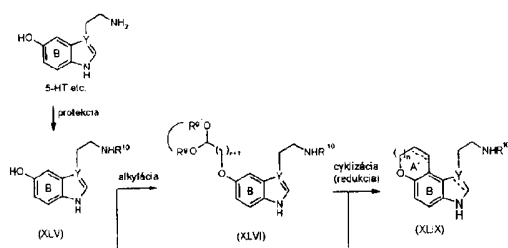
Namiesto použitia reaktívneho derivátu sa karboxylová kyselina alebo jej soľ môže nechať priamo zreagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (XLIV) v prítomnosti vhodného kondenzačného činidla. Medzi kondenzačné činidlá patria napríklad N,N'-disubstituované karbodiimidy, ako je N,N'-dicyklohexylkarbodiimid, hydrochlorid 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidu (WSC) atď., azolidy, ako je N,N'-karbonyldiimidazol atď., dehydratačné činidlá, ako je N-etoxykarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydrochinolín, oxychlorid fosforečný, alkoxy-acetylény atď., 2-halogénpyridíniové soli, ako je 2-chlórmetylpyridínium-jodid, 2-fluór-1-metylpyridínium-jodid atď. Predpokladá sa, že reakcia s kondenzačným činidlom môže prebiehať cez reaktívny derivát použitej karboxylovej kyseliny. Karboxylová kyselina všeobecného vzorca R<sup>1</sup>-COOH (v ktorom R<sup>1</sup> znamená ako je uvedené) alebo jej reaktívny derivát sa používajú zvyčajne v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XLIV). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad étery, ako je dietyléter, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. V prípade, keď sa ako reaktívne deriváty karboxylových kyselín použijú halogenidy kyselín, reakcia sa môže uskutočňovať v prítomnosti činidla odstraňujúceho kyselinu, aby sa odstránil uvoľňovaný halogénovodík z reakčného systému. Medzi činidlá odstraňujúce kyselinu patria napríklad zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhlíčan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín,

lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylamínopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď. Je potrebné, aby také činidlo, ktoré odstraňuje kyselinu, sa pridalo do reakčného systému vopred. Reakčná doba sa mení podľa reakčných použitých činidiel a podľa použitých rozpúšťadiel a je zvyčajne medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 4 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 100 °C, výhodne 0 až 70 °C.

Na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom  $R^2$  znamená alkylovú skupinu, sa získaná acylovaná zlúčenina alkyluje zodpovedajúcim alkylačným činidlom (napr. alkylhalogenidy a sulfonáty a alkoholy) v prítomnosti zásady. Alkylačné činidlo sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorá sa ním má alkylovať. Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylamínopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofuran, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogenované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo vhodná zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne -10 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (I) sa môže z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom sa redukuje skupina dvojitej väzby, sa môže vyrábať rovnakým spôsobom ako sa vyrába zlúčenina všeobecného vzorca (VII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII).

#### Reakčná schéma 5



Zlúčenina všeobecného vzorca (XLV) sa môže vyrábať napríklad chránením primárnej aminovej skupiny 5-hydroxytryptamínu (5-HT).  $R^{10}$  znamená chrániacu skupinu. Medzi „chrániacu skupinu“ patria tie „chrániace skupiny aminovej skupiny“, ktoré sa uvedú. Chránenie aminovej skupiny sa môže uskutočňovať spôsobmi známymi z oblasti techniky. Napríklad je odkaz na opis v kapitole „Protection for the Amino Groups“ v „Protecting Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydanie, 1991).

Zlúčenina všeobecného vzorca (XLVI) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XLV) rovnakým spôsobom ako sa uvádza pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVIII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII).

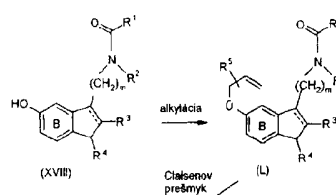
Zlúčenina všeobecného vzorca (XLVII) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XLV) rovnakým spôsobom ako sa uvádza pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXIX) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII).

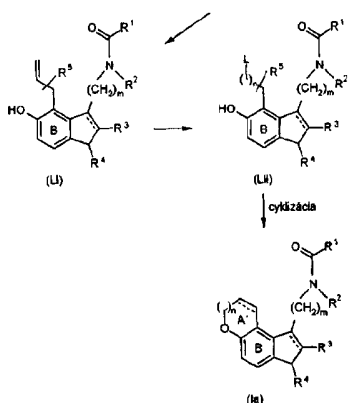
Zlúčenina všeobecného vzorca (XLVIII) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XLV) rovnakým spôsobom ako sa uvádza pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XL) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVII).

Zlúčenina všeobecného vzorca (XLIX) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XLVI), (XLVII) alebo (XLVIII) rovnakým spôsobom ako sa uvádza pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XLI) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XXXVIII), (XXXIX) alebo (XL). Tiež je ju možné vyrábať spôsobmi z oblasti techniky, napríklad spôsobmi opísanými v Tetrahedron Lett. 36, 7019 (1995) alebo analogickými spôsobmi. Zlúčenina všeobecného vzorca (XLIX), v ktorom sa redukuje dvojité väzba, sa môže vyrábať rovnakým spôsobom ako sa opisuje pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (VII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII).

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môže vyrábať odstránením chrániacej skupiny chránenej aminovej skupiny v bočnom reťazci zlúčeniny všeobecného vzorca (XLIX) s nasledujúcim spracovaním výslednej zlúčeniny rovnakým spôsobom ako pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (I) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XLIV). Odstránenie chrániacej skupiny aminovej skupiny sa uskutoční spôsobmi známymi z oblasti techniky. Napríklad je odkaz na opis v kapitole „Protection for the Amino Groups“ v „Protecting Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydanie, 1991).

#### Reakčná schéma 6





Zlúčenina všeobecného vzorca (L) sa môže vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII) so zodpovedajúcim alkylačným činidlom (napr. substituovaným alylhalogenidom alebo esterom kyseliny sulfónovej a substituovaného alylového alkoholu) v prítomnosti zásady. Alkylačné činidlo sa používa v množstve približne 1,0 až 20,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 10,0 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII). Medzi zásady patria napríklad zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan cézny, hydrogenuhličitan sodný atď., anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimethylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., a alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 0,1 až 2,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle. Ako rozpúšťadlo môže byť použit' akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie. Medzi výhodné príklady rozpúšťadiel patria alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., a zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Hoci sa produkt všeobecného vzorca (L) môže použiť v nasledujúcej reakcii, i keď je v reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu, môže sa prípadne z reakčnej zmesi izolovať zvyčajným spôsobom a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LI) sa môže vyrábať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (L) podrobí Claisenovmu prešmyku. Claisenov prešmyk sa môže uskutočňovať spôsobom známym z oblasti techniky opísaným napríklad v „Shin Jikken Kagaku Koza“ 14, „Synthesis and Reactions of Organic Compounds (I), 3.2 Phenol“, strana 559 (The Chemical Society of Japan), Organic Reactions 2, 1 až 48, 22, 1 až 252 alebo analogickými spôsobmi. Konkrétne je možné uviesť, že prešmyk sa uskutočňuje zahrievaním zlúčeniny všeobecného vzorca (LI) v prítomnosti a-

lebo v neprítomnosti rozpúšťadla. Ako rozpúšťadlo je možné použiť rozpúšťadlo s vysokými teplotami varu, ako je N,N-dietylanilín, difenyléter, 1,2,3,4-tetrametylbenzén atď. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 24 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 150 až 250 °C, výhodne 180 až 220 °C. Hoci sa produkt všeobecného vzorca (LI) môže použiť v nasledujúcej reakcii, buď ako reakčná zmes, alebo vo forme surového produktu, môže sa prípadne z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť delením, napríklad rekrystalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LII) sa môže vyrábať oxidačným štípením dvojitej väzby zlúčeniny všeobecného vzorca (LI) a nasledujúcou redukciou tejto zlúčeniny. Odchádzajúcou skupinou L v zlúčenine všeobecného vzorca (LII) je výhodne hydroxylová skupina, atómy halogénu, alkylsulfonát a arylsulfonát. Oxidačné štípenie sa môže uskutočňovať spôsobmi známymi z oblasti techniky použitím napríklad manganistanu, manganistanu-jodistanu, kyseliny chrómovej, komplexu octan olovičitý-N<sub>3</sub>, ozónu, oxidu osmičelého peroxidu vodíka, oxidu osmičelého-kyseliny jodistej, oxidu ruteničitého, jodozylovej zlúčeniny, kyslíka, peroxidu vodíka alebo organického peroxidu, organickej perkyseliny, nitrobenzénu a anodickej oxidácie, spôsobom opísaným napríklad v Shin Jikken Kagaku Koza 15, Oxidation and Reduction (The Chemical Society of Japan) alebo podobnými spôsobmi. V prípade ozónovej oxidácie sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcii, napríklad alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., estery, ako je etylacetát atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhoľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., ketóny, ako je acetón atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid, alebo ich zmes. Reakčná doba závisí od kapacity generátora ozónu, zvyčajne je medzi 5 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 5 minútami a 12 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -100 až 0 °C, výhodne -75 až -20 °C. Ako redukčné činidlo, ktoré sa používa v nasledujúcej redukcii, sa používajú napríklad hydridy kovov, ako je hydrid hlinitý a diizobutylaluminiumhydrid, a komplexné hydridy kovov, ako je hydridohlinitan litný a hydridoboritan sodný. Redukčné činidlo sa používa v prípade hydridu kovu v množstve napríklad asi 1,0 až 20 mólov, výhodne asi 1,0 až 10 mólov na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LI), v prípade komplexného hydridu kovu sa používa množstvo približne 1,0 až 20 mólov, výhodne približne 1,0 až 10 mólov na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LI). Na uskutočnenie tejto reakcie je výhodné použiť rozpúšťadlo, ktoré je pre reakciu inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxan, 1,2-dimetoxyetán atď., uhoľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Hoci sa reakčná doba odlišuje podľa aktivity a podľa množstva použitého reakčného činidla, zvyčajne je 5 minút až 100 hodín, výhodne medzi 5 minútami a 50 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 120 °C, výhodne -78 až 50 °C. Hoci sa zlúčenina všeobecného vzorca (LII) môže použiť v nasledujúcej reakcii ako

taká alebo ako surový produkt, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajným spôsobom a môže sa ľahko vyčistiť rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (Ia) sa môže vyrábať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (LII) (v ktorom L znamená hydroxylovú skupinu), po prevedení na sulfonátovú zlúčeninu alebo na halogenát, podrobí reakcii, pri ktorej sa uzatvára kruh.

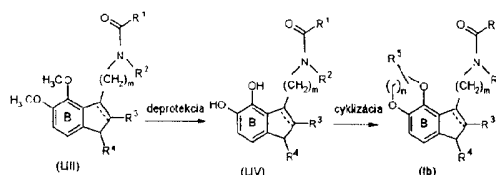
Sulfonátová zlúčenina sa môže vyrábať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (LII) nechá zreagovať so zodpovedajúcou sulfonylchloridovou zlúčeninou (napr. benzénsulfonylchloridom, toluénsulfonylchloridom a alkyl(s) 1 až 4 atómami uhlíka)sulfonylchloridom, ako je metánsulfonylchlorid) v prítomnosti zásady. Používa sa asi 1,0 až 50,0 mólov, výhodne asi 1,0 až 20,0 mólov sulfonylchloridovej zlúčeniny na 1 mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LII). Medzi príklady zásady patria zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., a alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve asi 1,0 až 10,0 mólov, výhodne asi 1,0 až 3,0 móly na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LII). Na uskutočnenie tejto reakcie je výhodné použiť rozpúšťadlo, ktoré je pre túto reakciu inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 6 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 2 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 150 °C, výhodne -30 až 30 °C. Hoci sa takto vyrobená sulfonátová zlúčenina môže použiť v nasledujúcej reakcii ako vo forme reakčnej zmesi tak aj vo forme surového produktu, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajným spôsobom a môže sa ľahko vyčistiť rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Halogenát sa môže vyrábať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (LII) nechá zreagovať s halogenačným činidlom. Medzi príklady halogenačného činidla patrí fosfohalogenid, ako je chlorid fosforitý, oxychlorid fosforečný a bromid fosforitý, atóm halogénu a tionylchlorid. Halogenačné činidlo sa používa v množstve asi 1,0 až 100 mólov, výhodne asi 1,0 až 10 mólov na mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla alebo v prítomnosti inertného rozpúšťadla. Ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, v ktorom reakcia prebieha, výhodné sú étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 12 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 10 až 100 °C. Hoci

sa takto získaný halogenid môže použiť v nasledujúcej reakcii ako vo forme reakčnej zmesi tak aj vo forme surového produktu, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (Ia) sa vyrába tak, že sa takto získaná sulfonátová zlúčenina alebo takto získaný halogenid podrobí reakcii, pri ktorej sa uzatvára kruh, v prítomnosti zásady. Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylpyrolidín, N-metylmorfolín atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve asi 1,0 až 50 mólov, výhodne asi 1,0 až 10 mólov na 1 mól sulfonátovej zlúčeniny alebo halogenidu. Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Čo sa týka rozpúšťadla, hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, medzi výhodné príklady patria alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., estery, ako je etylacetát atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 6 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 2 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 120 °C, výhodne 10 až 120 °C. Produkt všeobecného vzorca (Ia) sa môže z reakčnej zmesi izolovať zvyčajným spôsobom a môže sa ľahko vyčistiť napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

#### Reakčná schéma 7



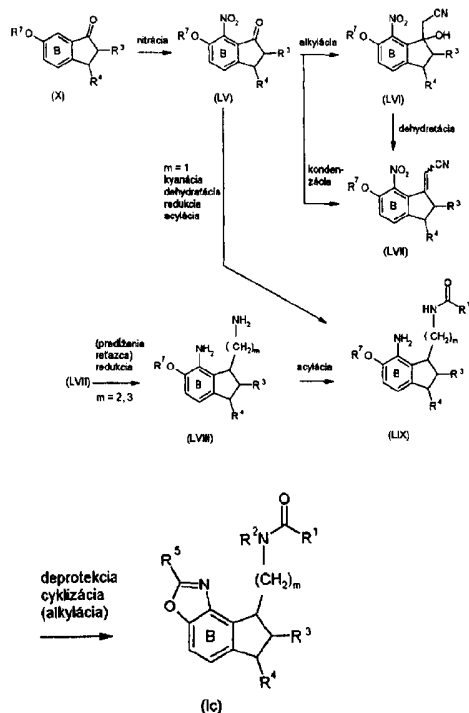
Zlúčenina všeobecného vzorca (LIII) sa môže vyrábať spôsobom známym z oblasti techniky, napríklad spôsobmi opísanými v J. Chem. Soc. 548 (1927), Tetrahedron 25, 5475 (1969), 34, 1435 (1978), 39, 2803 (1983) a Can. J. Chem. 57, 1598 (1979) alebo podľa analogických spôsobov.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LIV) sa môže vyrábať odstránením chrániacej skupiny chránenej hydroxylovej skupiny rovnakým spôsobom ako pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII). Odstránenie chrániacej skupiny (deprotektácia) sa uskutočňuje všeobecne známymi postupmi. Napríklad je možný odkaz na opis v kapitole „Protection for Phenols and Catechols“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydanie, 1991).

Zlúčenina všeobecného vzorca (Ib) sa vyrába tak, že sa na diolovej časti zlúčeniny všeobecného vzorca (LIV)

uskutoční reakcia, pri ktorej sa vytvorí kruh. Tento postup sa uskutočňuje všeobecne známymi postupmi, napríklad spôsobmi opísanými v kapitole „Protection for 1,2- and 1,3-diols“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ od T. W. Greena (druhé vydanie, 1991), *Synthesis* 831 (1986), *Tetrahedron Letters* 32, 2461 (1991), 33, 4165 (1992), *J. Heterocyclic Chem.* 26, 193 (1989) alebo analogickými spôsobmi.

Reakčná schéma 8



Zlúčenina všeobecného vzorca (LV) sa vyrába tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (X) podrobí nitrácii. Nitrácia sa môže uskutočňovať napríklad podľa „Shin Jikken Koza“ 14, *Synthesis and Reaction of Organic Compounds* (III), kapitola „7 N-containing compounds“ (The Chemical Society of Japan). Konkrétne povedané - všeobecne sa používa 1. syntéza používajúca zmesky kyselín dusičnej a kyseliny sírovej, 2. syntéza používajúca acetylitrát, 3. syntéza používajúca kyselinu dusičnú, 4. syntéza používajúca nitrónium-trifluórméтансульфонát a 5. syntéza používajúca dusičnan, ako je dusičnan sodný alebo dusičnan draselný s minerálnou kyselinou a, medzi nimi, nitrácia používajúca dusičnan a minerálnu kyselinu. V tomto prípade sa používa asi 0,8 až 3,0 móly, výhodne asi 1,0 až 2,0 móly dusičnanu na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Ako minerálna kyselina sa používa kyselina sírová, zvyčajne v množstve 10 až 2000 % hmotn. vzhľadom na hmotnosť zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Táto reakcia sa uskutočňuje výhodne použitím rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Ako rozpúšťadlo, hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, je zvyčajne výhodné používať minerálnu kyselinu, ktorá sa používa aj ako katalyzátor, aj ako rozpúšťadlo. Reakčná doba je zvyčajne medzi 5 minútami a 10 hodinami, výhodne medzi 10 minútami a 3 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 120 °C, výhodne -10 až 20 °C. Produkt všeobecného vzorca (LV) sa môže z reakčnej zmesi izolovať zvyčajným spôsobom a môže sa vyčistiť napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LVII) sa môže vyrábať rovnakým spôsobom ako sa uvádza pri uvedenej výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (X) tak, že sa karbanión, pripravený spracovaním acetonitrilu so zásadou, nechá zreagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (LV), čím poskytne zlúčeninu všeobecného vzorca (LVI). Zlúčenina všeobecného vzorca (LVI) sa potom podrobí dehydratácii. Zlúčenina všeobecného vzorca (LVII) sa získava ako koordinačný izomér E- alebo Z-samostatne alebo E- a Z-zlúčenín ako zmes. Používa sa asi 1,0 až 3,0 móly, výhodne asi 1,0 až 1,3 mólu acetonitrilu na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LV). Medzi zásady patria napríklad hydridy alkalickej kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., a alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásady sa používajú v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne asi 1,0 až 1,5 mólu na 1 mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LV). Je výhodné, aby sa táto reakcia uskutočňovala s použitím rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, výhodné sú alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofuran, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexan, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., alebo ich zmes. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 100 °C, výhodne -78 až 50 °C. Hoci sa produkt môže pre nasledujúcu reakciu použiť vo forme reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu, je ho možné z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Medzi príklady katalyzátorov, ktoré sa používajú pri dehydratácii, patria kyslé katalyzátory, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, hydrogensíran draselný, kyselina šťaveľová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamforsulfónová a komplex fluoridu boritého s éterom, a zásadité katalyzátory, ako je hydroxid sodný a hydroxid draselný. Môže sa taktiež použiť dehydratačné činidlo, ako je N,N'-dicyklohexyl-karbodiimid, oxid hlinitý, oxid sodný, oxychlorid fosforečný, tionylchlorid a metánsulfonylchlorid. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, medzi výhodné príklady patria alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol, étery, ako je dietyléter, tetrahydrofuran, dioxán a 1,2-dimetoxyetán, uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán a hexán, amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid, sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid, alebo ich zmes. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 24 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LVII) sa môže vyrábať rovnakým spôsobom ako v uvedenom spôsobe výroby zlúčeniny všeobecného vzorca (XII) zo zlúčeniny (X) ponechaním fosfonátového karbaniónu, ktorý sa vyrobí reakciou diesteru alkylsulfónovej kyseliny so zásadou, reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca (LV). Získa sa tak jediná E- alebo Z-zlúčenina alebo zmes E- a Z-zlúčenín. Ako diester alkylsulfónovej kyseliny sa použije napríklad dietyl-



kyanmetylfosfonát. Na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LV) sa použije asi 1,0 až 3,0 móly, výhodne s približne 1,0 až 1,5 mólu diesteru alkylfosfónovej kyseliny. Medzi príklady zásad patria hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, diizopropylamid lítny, hexametyldisilazid atď., a alkoxydy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 1,5 mólu na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LV). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, výhodné sú alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď. alebo ich zmes. Reakčná doba je zvyčajne medzi 1 až 50 hodín, výhodne 1 až 10 hodín. Reakčná teplota je zvyčajne -78 až 200 °C, výhodne 0 až 150 °C. Hoci sa produkt môže pre nasledujúcu reakciu použiť vo forme reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu, je ho možné z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Predĺženie reťazca atómov uhlíka bočného reťazca zlúčeniny všeobecného vzorca (LVII) je možné uskutočniť známou reakciou predĺžovania uhlíkového reťazca. Napríklad kyanová skupina sa podrobí hydrolyze za alkalických alebo kyslých podmienok, ktorou sa premení na karboxylovú skupinu, alebo sa potom premení karboxylová skupina na esterovú skupinu, ktorá sa potom podrobí redukcii, takže sa získa alkohol a nasleduje halogenácia a kyanácia.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LVIII) sa vyrába zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LVII) rovnakým spôsobom ako sa uvádza nižšie pri redukcii nitroskupiny zlúčeniny všeobecného vzorca (LXII) a katalytickou hydrogenáciou použitím Raneyovho nikla. Ako redukčné činidlo sa používajú napríklad hydridy kovov, ako je hydrid hlinitý, diizobutylalumíniumhydrid atď., komplexné hydridy kovov, ako je hydridohlinitan lítny a hydridoboritan sodný, alebo katalyzátory na hydrogenáciu. Používajú sa také katalyzátory, ako je Raneyov nikel a Raneyov kobalt, alebo je možné použiť ich vhodnú kombináciu. Čo sa týka množstva redukčného činidla, hydrid kovu sa používa v množstve asi 1,0 až 10 mólov, výhodne asi 1,0 až 3,0 móly na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LVII). Komplexný hydrid kovu sa používa v množstve asi 1,0 až 10 mólov, výhodne asi 1,0 až 3,0 móly na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LVII). Pri hydrogenácii sa katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt, používa v množstve asi 10 až 1000 % hmotn., výhodne asi 80 až 300 % hmotn. vzhľadom na zlúčeninu všeobecného vzorca (LVII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, medzi výhodné príklady patria alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď. a zmes týchto rozpúšťadiel. V prípade, ak sa používa taký katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt, do reakčného systému sa môžu pridať tiež amíny, ako je amoniak, aby sa prípadne potlačili nežiaduce vedľajšie reakcie.

Hoci sa reakčná doba mení podľa aktivity katalyzátora a podľa použitého množstva katalyzátora, zvyčajne je medzi 1 hodinou a 100 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 50 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 120 °C, výhodne 20 až 80 °C. V prípade, že sa používa taký katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo Raneyov kobalt, tlak vodíka je zvyčajne 0,1 až 10 M Pa. Produkt všeobecného vzorca (LVIII) sa môže použiť v nasledujúcej reakcii ako vo forme reakčnej zmesi tak aj vo forme surového produktu. Z reakčnej zmesi sa môže tiež izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LIX) s  $m = 1$  sa môže vyrábať v podstate rovnakým spôsobom ako je uvedené pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Konkrétne - zlúčenina všeobecného vzorca (LV) sa nechá reagovať s trimetylsilylkyanidom v prítomnosti Lewisovej kyseliny a výsledná trimetylsilyloxyskupina sa odstráni pôsobením kyseliny. Potom sa zredukujú kyanová skupina a dvojitá väzba a nasleduje acylácia výslednej aminovej zlúčeniny. Ako Lewisova kyselina, ktorá sa používa v prvom stupni, sa používa napríklad jodid zinočnatý, bezvodý chlorid hlinitý, bezvodý chlorid zinočnatý a bezvodý chlorid železitý. Tieto Lewisove kyseliny sa používajú v množstve asi 0,01 až 10 mólov, výhodne asi 0,01 až 1,0 mól na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LV). Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, medzi výhodné príklady patria étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 10 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 3 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 200 °C, výhodne -10 až 100 °C. Hoci sa produkt môže použiť v nasledujúcej reakcii vo forme reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi, ktorými sa ľahko vyčistiť, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou. Potom sa produkt nechá zreagovať s kyselinou, aby sa odstránila trimetylsilyloxyskupina. Medzi výhodné príklady kyselín patria anorganické kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná atď., organické kyseliny, ako je kyselina octová, kyselina trifluorocetová, kyselina šťaveľová, kyselina ftaiová, kyselina fumarová, kyselina vínna, kyselina maleínová, kyselina citrónová, kyselina jantárová, kyselina metánsulfónová, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina 10-kamforsulfónová atď., a komplex fluoridu boritého s éterom. Kyseliny sa používajú v množstve približne 1 až 100 mólov, výhodne približne 1 až 10 mólov na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LV). Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, medzi výhodné príklady patria étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 200 °C, výhodne 20 až 150 °C. Redukcia kyanovej skupiny a dvojitej väzby sa môže



uskutočniť za rovnakých podmienok, ako sú podmienky pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XV) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XII). Následná acylácia sa môže uskutočniť za rovnakých podmienok, ktoré sa použili na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI). Hoci sa produkt všeobecného vzorca (LIX) môže použiť v nasledujúcej reakcii vo forme reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu, môže sa z reakčnej zmesi prípadne izolovať zvyčajnými spôsobmi a môže sa ľahko vyčistiť, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

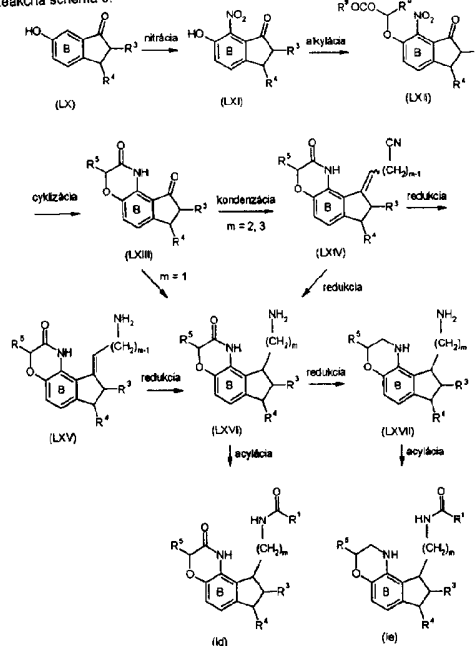
Acylácia zlúčeniny všeobecného vzorca (LIX) s  $m = 2$  alebo 3 sa môže uskutočniť za podmienok, ktoré sa použili na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI). Hoci sa produkt všeobecného vzorca (LIX) môže použiť v nasledujúcej reakcii vo forme reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu, môže sa z reakčnej zmesi prípadne izolovať zvyčajným spôsobom a môže sa ľahko vyčistiť, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (Ic) sa vyrába tak, že sa odstráni chrániaca skupina  $R^7$  fenolickej hydroxylovej skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca (LIX) a nasleduje cyklizácia za vzniku oxazolového kruhu. Odstránenie chrániacej skupiny sa zvyčajne uskutočňuje v prítomnosti kyslého katalyzátora. Ako kyselina sa používa napríklad Lewisova kyselina, ako je bromid boritý alebo bezvodý chlorid hlinitý, a minerálna kyselina, ako je kyselina chlorovodíková a kyselina bromovodíková. Tieto kyseliny sa používajú v množstve približne 0,1 až 100 mólov, výhodne približne 1 až 10 mólov na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LIX). Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje buď v neprítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, medzi výhodné príklady patria halogénované uhlíkovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., uhlíkovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., voda alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 5 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -10 až 120 °C, výhodne 0 až 80 °C. Hoci sa produkt môže použiť v nasledujúcej reakcii vo forme reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi, ktorými sa ľahko vyčistí, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou. Následná cyklizačná reakcia sa môže uskutočniť spôsobmi známymi z oblasti techniky, napríklad spôsobmi opísanými v Synth. Commun. 16, 365 (1986) a Org. Prep. Proc. Int. 22, 613 (1990) alebo analogickými spôsobmi.

Zlúčenina všeobecného vzorca (Ic), v ktorom  $R^2$  znamená alkylovú skupinu, sa vyrába, po uvedenej cyklizačnej reakcii, alkyláciou v prítomnosti zásady použitím alkylačného činidla (napr. alkylhalogenidom alebo esterom sulfónovej kyseliny s alkoholom). Alkylačné činidlo sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na jeden mól zlúčeniny všeobecného vzorca (Ic). Medzi zásady patria napríklad anorganické zásady, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný atď., zásadité soli, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný atď., aromatické amíny, ako je pyridín, lutidín atď., terciárne amíny, ako je trietylamin, tripropylamin, tributylamin, cyklohexyldimetylamin, 4-dimetylaminopyridín, N,N-dimetylanilín, N-metylpiperidín, N-metylmorfolín

atď., hydridy alkalických kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., amidy kovov, ako je amid sodný, lítiumdiizopropylamid, lítiumhexametyldisilazid atď., a alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď. Zásada sa používa v množstve približne 1,0 až 5,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 2,0 móly na 1 mól zlúčeniny všeobecného vzorca (Ic). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Čo sa týka rozpúšťadla, hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, medzi výhodné príklady patria alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhlíkovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogénované uhlíkovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 6 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 200 °C, výhodne -10 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (Ic) sa môže z reakčnej zmesi izolovať zvyčajným spôsobom, ktorým sa môže ľahko vyčistiť, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Reakčné schéma 9.



Zlúčenina všeobecného vzorca (LXI) sa vyrába zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LX) a zodpovedajúceho alkylačného činidla v podstate rovnakým spôsobom ako sa uvádza pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (LV) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (X).

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXII) sa vyrába zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXI) v podstate rovnakým spôsobom ako sa uvádza pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (X) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII).

Výroba zlúčeniny všeobecného vzorca (LXIII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXII) sa uskutočňuje tak, že sa nitroskupina zlúčeniny všeobecného vzorca (LXII) redukuje katalytickou redukciou redukčným činidlom. Potom nasleduje cyklizácia. Redukcia nitroskupiny sa môže uskutočňovať spôsobom známym z oblasti techniky opísaným napríklad v „Shin Jikken Kagaku Koza“ 15 - Oxidation and Reduction (The Chemical Society of Japan) alebo

analogickými spôsobmi. Konkrétne je možné uviesť, že ako redukčné činidlo, ktoré sa používa na redukcii nitroskupiny, sa používa napríklad kov, ako je zinok, železo, cín atď., halogenid kovu, ako je chlorid cínatý atď., zlúčenina síry, ako je sírnik sodný, hydrogensírnik sodný, hydrogensiričitan sodný, sírnik amónny atď., komplexný hydrid kovu, ako je hydridohlinitan lítny atď., alebo sa použijú katalyzátory, ako je platina, Raneyov nikel, Raneyov kobalt, platínová čierna, paládium na uhlí, ródium na oxide hlinitom. Čo sa týka množstva redukčného činidla, komplexný hydrid kovu sa používa v množstve približne 1,0 až 10,0 mólov, výhodne približne 1,0 až 3,0 móly na 1 mól zlúčeniny všeobecného vzorca (LXII). Pri hydrogenácii sa katalyzátor používa v množstve približne 10 až 1000 % hmotn., výhodne približne 80 až 300 % hmotn. vzhľadom na zlúčeninu všeobecného vzorca (LXII). Reakcia sa výhodne uskutočňuje v rozpúšťadle, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Hoci sa ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie, medzi výhodné príklady patria alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., organické kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina octová atď., a zmes týchto rozpúšťadiel. Hoci sa reakčná doba mení podľa aktivity a množstva katalyzátora a podľa aktivity a množstva použitého reakčného činidla, zvyčajne je medzi 1 hodinou a 100 hodinami, výhodne medzi 1 hodinou a 50 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne 0 až 120 °C, výhodne 20 až 80 °C. V prípade, že sa používa taký katalyzátor, ako je Raneyov nikel alebo paládium na uhlí, je tlak vodíka zvyčajne 0,1 až 10 MPa. Hoci sa produkt môže použiť v nasledujúcej reakcii vo forme reakčnej zmesi alebo vo forme surového produktu, môže sa z reakčnej zmesi izolovať zvyčajnými spôsobmi, a môže ľahko vyčistiť, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou. Cyklizácia sa uskutočňuje zahrievaním alebo v prítomnosti zásaditého katalyzátora. Medzi príklady zásad patria napríklad alkoxidy kovov, ako je metoxid sodný, etoxid sodný, terc. butoxid draselný atď., hydridy kovov, ako je hydrid sodný, hydrid draselný atď., lítiové reakčné činidlá, ako je butyllítium, fenyllítium atď., a Grignardove reakčné činidlá, ako je metylmagnéziumbromid, fenylmagnéziumbromid atď. Zvyčajne sa používajú v množstve 0,01 až 5 ekvivalentov, výhodne 0,05 až 0,5 ekvivalentov. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje v prítomnosti rozpúšťadla, ktoré je pre reakčné zložky inertné. Ako rozpúšťadlo môže použiť akékoľvek rozpúšťadlo, ktoré neprekáža priebehu reakcie. Medzi výhodné príklady patria alkoholy, ako je metanol, etanol, propanol atď., étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán, 1,2-dimetoxyetán atď., uhľovodíky, ako je benzén, toluén, cyklohexán, hexán atď., amidy, ako je N,N-dimetylformamid, N,N-dimetylacetamid atď., halogenované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán atď., nitrily, ako je acetonitril, propionitril atď., sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid atď., alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 48 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 12 hodinami. Reakčná teplota je zvyčajne -200 až 200 °C, výhodne -10 až 150 °C. Produkt všeobecného vzorca (LXIII) sa môže prípadne izolovať z reakčnej zmesi a môže ľahko vyčistiť, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXIV) sa vyrába zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXIII) v podstate rovnakým spôsobom ako sa vyrába zlúčenina všeobecného vzorca (XII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (X).

Predĺženie uhlíkového reťazca na bočnom reťazci zlúčeniny všeobecného vzorca (LXIV) sa môže uskutočniť spôsobom podobným pri známych reakciách, ktorými sa predlžuje uhlíkový reťazec. Napríklad kyanová skupina sa hydrolyzuje za alkalických alebo kyslých podmienok. Získa sa tak karboxylová skupina. Alebo sa karboxylová skupina premení na ester, ktorý sa potom zredukuje na alkoholovú zlúčeninu a nasleduje halogenácia a kyanácia.

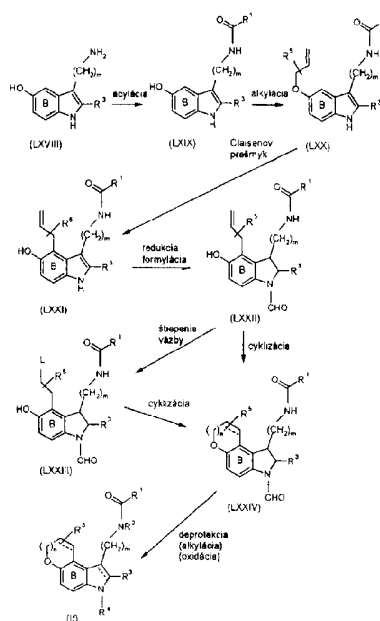
Zlúčenina všeobecného vzorca (LXV) sa vyrába zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXIV) v podstate rovnakým spôsobom ako sa vyrába zlúčenina všeobecného vzorca (XV) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XII). Zlúčenina všeobecného vzorca (LXVI) sa zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXV) vyrába katalytickou hydrogenáciou. Zlúčenina všeobecného vzorca (LXVI) sa môže vyrábať priamo zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXIV) použitím silnejších reakčných podmienok uvedených pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (LXV).

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXVII) sa vyrába tak, že sa amidová časť zlúčeniny všeobecného vzorca (LXVI) podrobí redukcii. Medzi redukčné činidlá, ktoré sa používajú, patria napríklad komplexné hydridy kovov (hydridohlinitan lítny). Ako rozpúšťadlo sa zvyčajne používajú étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán atď., alebo zmes takéhoto éteru s inertným rozpúšťadlom (napr. hexánom, cyklohexánom atď.). Množstvo redukčného činidla, ktoré sa používa v tejto reakcii, sa pohybuje v rozmedzí od 1 až 30 ekvivalentov, výhodne od 3 do 10 ekvivalentov. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 150 °C, výhodne 10 až 100 °C. Produkt všeobecného vzorca (LXVII) sa môže prípadne z reakčnej zmesi izolovať a ľahko sa vyčistí, napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Id) a (Ie) sa môžu vyrábať zo zlúčenín všeobecného vzorca (LXVI), respektíve (LXVII), v podstate rovnakým spôsobom ako pri výrobe zlúčeniny všeobecného vzorca (XVII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI).

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXIX) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXVIII) v podstate rovnakým spôsobom ako sa vyrába zlúčenina všeobecného vzorca (XVII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XVI).

#### Reakčná schéma 10



Zlúčenina všeobecného vzorca (LXVIII) sa môže vyrábať spôsobmi známymi z oblasti techniky alebo sa môže získavať komerčne, ako napríklad serotonin alebo jeho soľ.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXX) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXIX) v podstate rovnakým spôsobom, ako sa vyrába zlúčenina všeobecného vzorca (L) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (XVIII).

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXXI) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXX) v podstate rovnakým spôsobom, ako sa vyrába zlúčenina všeobecného vzorca (LI) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (L).

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXXII) sa môže vyrábať tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (LXXI) podrobí redukcii a výsledný produkt sa podrobí formylácii. Ako redukčné činidlo sa zvyčajne používa zlúčenina komplexného hydridu kovu, ako je kyánhydridboritan sodný. Ako rozpúšťadlo sa zvyčajne používa organická kyselina, ako je kyselina octová a kyselina propiónová, alebo zmes organickej kyseliny s inertným rozpúšťadlom (napr. étery, ako je dietyléter, tetrahydrofurán atď., a uhl'ovodíky, ako je hexán, cyklohexán atď.). Množstvo redukčného činidla, ktoré sa používa v tejto reakcii, sa pohybuje v rozmedzí od 1 do 30 ekvivalentov, výhodne od 3 do 10 ekvivalentov. Reakčná teplota je zvyčajne -20 až 100 °C, výhodne 0 až 80 °C. Reakčná doba je zvyčajne medzi 30 minútami a 12 hodinami, výhodne medzi 30 minútami a 3 hodinami. Nasledujúca formylácia sa môže uskutočňovať za podmienok opísaných napríklad v kapitole „Protection for the Amino Group“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ (druhé vydanie, 1991) T. W. Greena. Produkt všeobecného vzorca (LXXII) sa môže prípadne izolovať z reakčnej zmesi konvenčným spôsobom. Ľahko sa vyčistí napríklad rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou.

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXXIII) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXXII) v podstate rovnakým spôsobom, ako sa vyrába zlúčenina všeobecného vzorca (LII) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LI).

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXXIV) sa môže vyrábať zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LXXIII) v podstate rovnakým spôsobom, ako sa vyrába zlúčenina všeobecného vzorca (Ia) zo zlúčeniny všeobecného vzorca (LII).

Zlúčenina všeobecného vzorca (LXXIV) sa môže získavať spôsobmi známymi z oblasti techniky, napríklad cyklizačnou reakciou za použitia kyslého katalyzátora (napr. kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny sírovej, BF<sub>3</sub>-éterátu atď.), perkyseliny (napr. m-chlóperbenzoovej kyseliny atď.) alebo halogénu (napr. jódu, brómu atď.).

Zlúčenina všeobecného vzorca (Ib) sa môže vyrábať odstránením formylovej skupiny zlúčeniny všeobecného vzorca (LXXIV) v prítomnosti kyslého katalyzátora alebo zásaditého katalyzátora. Ako reakčné podmienky na odstránenie formylovej skupiny je možný odkaz na opis v kapitole „Protection for the Amino Group“ v „Protective Groups in Organic Synthesis“ (druhé vydanie, 1991) T. W. Greena.

Ak sa to požaduje, môže sa uskutočniť alkyllácia alebo oxidácia na indol z indolínu.

Po izomerizácii sa môžu konfiguračné izoméry (E- a Z-formy) uvedených zlúčenín všeobecného vzorca (XII), (XV), (XXXIV), (XXXV), (LVII), (LXIV) alebo (LXV) izolovať a vyčistiť spôsobmi delenia známymi z oblasti techniky, napríklad extrakciou, rekryštalizáciou, destiláciou a chromatografiou alebo podobne. Získajú sa tak čisté zlúčeniny. Ak sa to požaduje, izomerizácia dvojitej väzby v týchto zlúčeninách sa môže uskutočňovať spôsobmi opísanými v „Shin Jikken Kagaku Koza (New Lectures on Experimental Chemistry“, 15 (Japonská chemická spoločnosť),

str. 251 až 253, „Jikken Kagaku Koza (New Lectures on Experimental Chemistry 19)“, 4. vydanie, str. 273 až 274 (Japonská chemická spoločnosť) alebo analogickými spôsobmi, napríklad takými spôsobmi, ako je zahrievanie, použitie kyslého katalyzátora, katalyzátora tranzitného kovu, kovového katalyzátora, radikálového katalyzátora alebo silnej zásady ako katalyzátora alebo svetelným žiarením. Získajú sa tak zodpovedajúce čisté izoméry.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) zahŕňa stereoizoméry podľa toho, ktoré substituenty má táto zlúčenina. Predložený vynález zahŕňa nielen jednotlivé izoméry, ale taktiež aj ich zmesi.

Ak sa to požaduje, ktorýkoľvek z uvedených reakčných stupňov môže byť sprevádzaný známym odstránením chrániacej skupiny, známou acyláciou, alkylláciou, hydrogenáciou, oxidáciou, redukciiou, predĺžením reťazca atómov uhlíka a substituovanou reakciou, buď samostatne, alebo v kombinácii dvoch alebo viacerých týchto reakcií. Získa sa tak zlúčenina všeobecného vzorca (I). Na tieto reakcie je odkaz napríklad na spôsoby opísané v „Shin Jikken Kagaku Koza (New Lectures on Experimental Chemistry“, 15 a 16 (Japonská chemická spoločnosť, publikované 1977, 1978) alebo na analogické spôsoby.

V uvedených reakčných stupňoch na výrobu zlúčenín podľa predloženého vynálezu a na výrobu východiskových zlúčenín, zlúčenín podľa vynálezu v prípade, kedy východiskové zlúčeniny zlúčeniny podľa vynálezu majú ako substituenty aminovú skupinu, karboxylovú skupinu a/alebo hydroxylovú skupinu, môžu byť tieto skupiny chránené zvyčajnými chrániacimi skupinami, ako sú tie skupiny, ktoré sa zvyčajne používajú v chémii peptidov. Po reakcii sa chrániace skupiny môžu odstrániť, aby sa získali plánované produkty.

Medzi chrániace skupiny aminovej skupiny patria napríklad formylová skupina, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karboxylové skupiny (napr. acetylová, propionyllová atď.), alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)oxykarboxylové skupiny (napr. metoxykarboxylová skupina, etoxykarboxylová skupina atď.), aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karboxylové skupiny (napr. benzoylová skupina atď.), aralkyl(so 7 až 11 atómami uhlíka)karboxylové skupiny (napr. benzylkarboxylová skupina atď.), tritylová skupina, ftaloylová skupina, N,N-dimetylaminometylenová skupina atď. Tieto chrániace skupiny môžu byť prípadne substituované je-dným až tromi substituentmi, ako sú atómy halogénu (napr. atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu atď.) a nitroskupina.

Medzi chrániace skupiny karboxylovej skupiny patria napríklad alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka (napr. metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, terc. butylová skupina atď.), arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka (napr. fenylová skupina atď.), tritylová skupina, silylová skupina atď. Tieto chrániace skupiny môžu byť prípadne substituované jedným až tromi substituentmi, ako sú atómy halogénu (napr. atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu atď.), formylová skupina, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karboxylové skupiny (napr. acetylová, propionyllová, butylkarboxylová skupina atď.) a nitroskupina.

Medzi chrániace skupiny hydroxylovej skupiny patria napríklad alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka (napr. metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, terc. butylová skupina atď.), arylová skupina so 6 až 10 atómami uhlíka (napr. fenylová skupina atď.), aralkylové skupiny so 7 až 11 atómami uhlíka (napr. benzyllová skupina atď.), alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karboxylové skupiny (napr. acetylová, propionyllová skupina atď.), aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karboxylová skupina (napr. benzoylová skupina atď.), aralkyl(so 7 až 11 atómami uhlíka)karboxylové

skupiny (napr. benzylkarbonylová skupina atď.), tetrahydropyranový skupina, tetrahydrofuranový skupina, silylová skupina atď. Tieto chrániace skupiny môžu byť prípadne substituované jedným až tromi substituentmi, ako sú atómy halogénu (napr. atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu atď.), alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka (napr. metylová, etylová, propylová skupina atď.), aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylová skupina (napr. fenylová skupina atď.), aralkylové skupiny so 7 až 11 atómami uhlíka (napr. benzylová skupina atď.) a nitroskupina.

Tieto chrániace skupiny sa môžu odstraňovať spôsobmi známymi z oblasti techniky alebo analogickými spôsobmi. Napríklad je použiteľná redukcia alebo spôsob používajúci kyselinu, zásadu, ultrafialové lúče, hydrazín, fenylhydrazín, N-metylditiokarbamát sodný, tetrabutylamóniumfluorid alebo octan paladnatý.

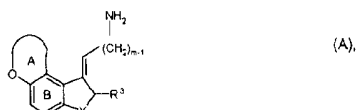
Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu sa môže izolovať a vyčistiť známymi spôsobmi, napríklad extrakciou rozpúšťadlom, zmenou kvapaliny, prenosom rozpúšťadla, kryštalizáciou, rekryštalizáciou alebo chromatografiou. Východiskové zlúčeniny a ich soli zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu sa môžu tiež izolovať a čistiť známym spôsobom, ako sú uvedené spôsoby, ale môžu sa prípadne i priamo použiť v ďalšom reakčnom stupni bez izolácie.

V prípade, keď sa zlúčenina všeobecného vzorca (I) čistí rekryštalizáciou, používa sa napríklad voda, alkoholy (napr. metanol, etanol, propanol, izopropanol atď.), aromatické uhľovodíky (napr. benzén, toluén, xylén atď.), halogénované uhľovodíky (napr. dichlórmetán, chloroform atď.), nasýtené uhľovodíky (napr. hexán, heptán, cyklohexán atď.), étery (napr. dietyléter, izopropyléter, tetrahydrofurán, dioxan atď.), ketóny (napr. acetón, metyletylketón atď.), nitrily (napr. acetonitril atď.), sulfoxidy (napr. dimetylsulfoxid atď.), amidy kyselín (napr. N,N-dimetylformamid atď.), estery (napr. etylacetát atď.), karboxylové kyseliny (napr. kyselina octová, kyselina propiónová atď.), atď. Môžu sa používať jednotlivé alebo, ak sa to požaduje, ako zmes obsahujúca dve alebo viacej týchto rozpúšťadiel vo vhodných pomeroch, napríklad 1 : 1 až 1 : 10.

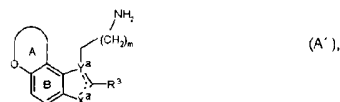
V prípade, keď sa v uvedených reakčných stupňoch tieto produkty získavajú ako voľné zlúčeniny, môžu sa premieňať na svoje soli spôsobmi známymi v oblasti techniky. V tých prípadoch, keď sa získavajú ako soli, tieto soli sa môžu zvyčajnými spôsobmi premieňať na voľné zlúčeniny alebo na iné soli. Takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môže izolovať a vyčistiť z reakčných zmesí známymi spôsobmi, napríklad prenosom rozpúšťadla, zahustením, extrakciou rozpúšťadlom, frakčnou destiláciou, kryštalizáciou, rekryštalizáciou alebo chromatografiou.

Ak zlúčenina všeobecného vzorca (I) existuje ako konfiguračné izoméry, diastereoizoméry alebo konforméry, môže sa izolovať oddelene, ak sa to požaduje, podľa uvedených spôsobov delenia a čistenia. Zmesi opticky aktívnej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu izolovať v (+)-forme a (-)-forme zvyčajnými optickými štiepeniami.

Zlúčenina všeobecného vzorca (i)



v ktorom symboly znamenajú ako je uvedené, alebo všeobecného vzorca (ii)



v ktorom symboly znamenajú ako je uvedené, alebo ich soľ, ako sa získala v reakčných postupoch pri výrobe uvedenej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), je nová zlúčenina a môže sa používať ako východiskový materiál na výrobu zlúčeniny podľa predloženého vynálezu. Z nich sú výhodné nasledujúce:

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

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu má veľkú väzbovú afinitu na receptor melatonínu a zlúčenina všeobecného vzorca (I) je veľmi selektívna, zvlášť pri ML-1 receptore. Táto zlúčenina má nízku toxicitu a vedľajšie účinky a je teda užitočná pre liečivá.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu pôsobí ako agonista melatonínu pri cicavcoch (napr. myš, krysa, škrečok, králik, mačka, pes, hovädzí dobytok, ovca, opica, človek atď.), je užitočná ako prostriedok s väzbovou afinitou na melatonínový receptor, zvlášť prostriedok agonisticky na receptor melatonínu, a môže sa teda používať na prevenciu a liečenie porúch regulácie biorytmu a rôznych ďalších porúch, ktoré môžu byť ovplyvnené melatonínom, napríklad porúch rytmu spánok-prebudenie, pásmovej choroby, syndrómu pracovného posunu, sezónnej melanchólie, genitálnych a endokrinných porúch, senilnej demencie, Alzheimerovej choroby, rôznych porúch súvisiacich so starnutím (napr. na prevenciu starnutia atď.), cerebrovaskulárnych porúch (napr. cerebrálna hemoragia atď.), poranenie lebky, poranenia chrbtice, stresu, epilepsie, kŕčov, úzkosti, depresie, Parkinsonizmu, hypertenzie, galukómu, rakoviny, nespavosti a cukrovky. Pri cicavcoch pôsobí tiež ako antagonist melatonínu. Je účinná tiež pri imunoregulácii, nootropii, upokojenia a regulácii ovulácie (napr. antikoncepcii). Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu sa môže používať napríklad v regulátoroch biorytmov, výhodne v liečivách na poruchy spánku (napr. liečivách indukujúcich spánok atď.), v regulátoroch rytmu spánok-prebudenie (vrátane tých, ktoré regulujú rytmus spánok-prebudenie), v liečivách na fyziologické syndrómy spôsobené zmenami časovej zóny, napríklad takzvané pásmové choroby atď.

Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu má nízku toxicitu a môže sa bezpečne podávať perorálnymi alebo parenterálnymi cestami (napr. na lokálne podávanie, rektálne podávanie, intravenózne podávanie atď.), buď priamo, alebo ako farmaceutické prostriedky po zmiešaní s farmaceutický prijateľnými nosičmi použitím spôsobov známych z oblasti techniky, napríklad ako tablety (vrátane cukrom potiahnutých tabliet, filmom potiahnutých tabliet), prášky, granuly, tobolky (vrátane mäkkých toboliek), kvapaliny, injekcie, čapíky, prípravky s trvalým uvoľňovaním, náplasti a tiež ako žuvacia guma atď. Množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v prípravku podľa predloženého vynálezu je približne 0,01 až takmer 100 % hmotn. z celkovej hmotnosti prípravku. Dávka prípravku sa mení, podľa subjektu, ktorému sa prípravok podáva, podľa cesty podávania, podľa poruchy atď. Napríklad, ak sa prípravok podáva dospelému pacientovi, ktorý trpí poruchami spánku, je výhodné podávať prípravok raz denne alebo v niekoľkých oddelených dávkach v množstve približne 0,005 až 2 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodnejšie približne 0,001 až 1 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodnejšie približne 0,001 až 0,5 mg/kg telesnej hmotnosti v pojmoch množstva

účinnnej zložky, zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Prípravok sa môže používať s ďalšími účinnými zložkami (ako je napr. benzodiazepínový typ liečiv obsahujúci benzodiazepínové zlúčeniny, ako je triazolam, diazepam, alprazolam, estazolam atď., činidlá regulujúce rytmus spánku obsahujúci deriváty mastných kyselín, ako je butoktamid a jeho soli atď., látky znižujúce spánok obsahujúce cis-9,10-oktadecénamid atď.). Takáto ďalšia účinná zložka a zlúčenina všeobecného vzorca (I) sa môžu zmiešať spôsobmi známymi z oblasti techniky. Získajú sa tak farmaceutické prípravky (napr. tablety, prášky, granuly, tobolky, vrátane mäkkých toboliek, kvapaliny, injekcie, čapíky, prípravky s trvalým uvoľňovaním atď.), alebo sa môžu pripravovať oddeľene vo forme rôznych prípravkov, ktoré sa môžu podávať tomu istému subjektu buď súčasne, alebo v rôznom čase.

Medzi farmaceuticky prijateľné nosiče, použiteľné pri výrobe prípravku podľa predloženého vynálezu, patria rôzne organické a anorganické nosiče, o ktorých je známe, že sú užitočné vo farmaceutických prípravkoch. Patria medzi ne napríklad riedidlá, mazadlá, väzbové činidlá, dezintegračné činidlá atď., v pevných prípravkoch a v rozpúšťadle, solubilizačné činidlá, suspenzačné činidlá, izotonizujúce činidlá, tlmivé roztoky, bolesť zmiernujúce činidlá atď. v kvapalných prípravkoch. Ak sa to požaduje, môžu sa používať tiež zvyčajné ochranné činidlá, antioxidantné činidlá, farbivá, sladidlá, adsorpčné činidlá, zvlhčovacie činidlá a ďalšie prísady.

Medzi riedidlá, použiteľné v predloženom vynáleze, patrí napríklad laktóza, biely cukor, D-manitol, škrob, kukuričný škrob, kryštalická celulóza, ľahký anhydrid kyseliny kremičitej atď.

Medzi mazadlá patrí napríklad stearát horečnatý, stearát vápenatý, talok, koloidný oxid kremičitý atď.

Medzi väzbové činidlá patrí napríklad kryštalická celulóza, biely cukor, D-manitol, dexstrín, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, polyvinylpyrrolidón, škrob, sacharóza, želatína, metylcelulóza, sodná soľ karboxymetylcelulózy atď.

Medzi dezintegračné činidlá patrí napríklad škrob, karboxymetylcelulóza, vápenatá soľ karboxymetylcelulózy, sodná soľ kroskarmelózy, sodná soľ karboxymetylškrobu, L-hydroxypropylcelulóza atď.

Medzi rozpúšťadlá patrí napríklad voda pre injekcie, alkohol, propylénglykol, makrogol, sezamový olej, kukuričný olej, olivový olej atď.

Medzi solubilizačné činidlá patrí napríklad polyetylén-glykol, polypropylénglykol, D-manitol, benzylbenzoát, etanol, trisaminometán, cholesterol, trietanolamín, uhličitan sodný, citrát sodný atď.

Medzi suspenzačné činidlá patria napríklad povrchovo aktívne činidlá, ako je stearyltrietaolamín, laurylsulfát sodný, laurylaminopropiónová kyselina, lecitín, benzalkoniumchlorid, benzetóniumchlorid, monostearát glycerínu atď., a hydrofilné polyméry, ako je polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidón, sodná soľ karboxymetylcelulózy, metylcelulóza, hydroxymetylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza atď.

Medzi izotonizujúce činidlá patrí napríklad glukóza, D-sorbitol, chlorid sodný, glycerín, D-manitol atď.

Medzi tlmivé roztoky patria napríklad tlmivé roztoky kvapalín, ako sú fosfáty, acetáty, uhličitan, citráty atď.

Medzi bolesť zmiernujúce činidlá patrí napríklad benzylalkohol atď.

Medzi ochranné činidlá patria napríklad p-hydroxybenzoáty, chlórbutanol, benzylalkohol, fenetylalkohol, dehydrooctová kyselina, kyselina sorbová atď.

Medzi antioxidantné činidlá patria napríklad siričitany, kyselina askorbová,  $\alpha$ -tokoferol atď.

### Príklady uskutočnenia vynálezu

Predložený vynález sa podrobne opisuje prostredníctvom nasledujúcich referenčných príkladov, príkladov, formulačných príkladov a experimentálnych príkladov, ktoré však slúžia iba na ilustráciu uskutočnenia podľa vynálezu, ale neobmedzujú tento vynález. V predloženom vynáleze je možné uskutočniť rôzne modifikácie a zmeny bez toho, aby tým došlo k odchýleniu sa od ducha a rozsahu tohto vynálezu.

„Teplota miestnosti“, ako sa na ňu odkazuje v nasledujúcich referenčných príkladoch a príkladoch, všeobecne znamená teplotu od asi 10 °C do asi 35 °C. Pokiaľ sa ináč neuvádza, všetky „%“ sú percentá hmotnostné.

Skratky, na ktoré sa tu odkazuje, znamenajú nasledovné:

s	znamená singlet,
d	znamená dublet,
t	znamená triplet,
q	znamená kvartet,
m	znamená multiplet,
br	znamená široký,
J	znamená interakčnú konštantu,
Hz	znamená jednotku Hertz,
CDCl <sub>3</sub>	znamená deuteriochloroform,
d <sub>6</sub> -DMSO	znamená (dimetylsulfoxid)-d <sub>6</sub> ,
D <sub>2</sub> O	znamená deuteriumoxid,
NMR	znamená protónová nukleárna magnetická rezonancia,
BINAP	znamená 2,2'-bis(difenyfosfino)-1,1'-binaftyl,
T-BINAP	znamená 2,2'-bis[di(4-metylfenyl)fosfino]-1,1'-binaftyl a
DM-BINAP	znamená 2,2'-bis[di(3,5-dimetylfenyl)fosfino]-1,1'-binaftyl.

### Referenčný príklad 1

#### 2,3-Dihydroxybenzofurán-5-karbaldehyd

Chlorid titaničitý (28 ml) sa prikvapká k dichlórmetánovému (100 ml) roztoku obsahujúcemu 2,3-dihydrobenzofurán (10,0 g, 83,2 mmólov) a dichlórmetyl-metyl-éter (11,3 ml, 0,125 mmólu) za chladenia ľadom. Zmes sa mieša 1 hodinu za stáleho chladenia ľadom. Potom sa k reakčnej zmesi pridá voda. Dichlórmetán sa za zníženej tlaku odstráni a zvyšok sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a za zníženej tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na silikagéli (hexán/etylacetát v pomere 1 : 1). Získa sa tak 11,4 g (výťažok 92 %) cieľovej zlúčeniny, ktorou bol olej. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 3,28 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,70 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 1,0 Hz a 8,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,0 Hz), 9,83 (1H, s).

### Referenčný príklad 2

#### Etyléster(E)-3-(2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-propénovej kyseliny

60 % hydrid sodný (3,39 g, 84,6 mmólov) sa pridá k tetrahydrofuránovému (150 ml) roztoku trietylfosfonoacetátu (19,0 g, 84,6 mmólov) za chladenia ľadom. Zmes sa mieša 20 minút. K tejto zmesi sa prikvapne tetrahydrofuránový (15 ml) roztok 2,3-dihydrobenzofurán-5-karbaldehydu (11,4 g, 76,9 mmólov) a zmes sa mieša ďalšiu hodinu.

K reakčnej zmesi sa pridá voda a zmes sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na silikagéli (hexán/etylacetát v pomere od 95 : 5 do 9 : 1). Získa sa tak 14,7 g (výťažok 88 %) cieľovej zlúčeniny, ktorou bol olej. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,23 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,63 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,28 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J = 16,0 Hz).

#### Referenčný príklad 3

Etylester 3-(2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionovej kyseliny

5 % paládium na uhlí (1 g, obsahujúci 50 % vody) sa pridá k etanolovému (150 ml) roztoku etylesteru (E)-3-(2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-propionovej kyseliny (14,7 g, 66,7 mmólov). Zmes sa mieša v atmosfére vodíka 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa sfiltruje a filtrát sa zahustí za zníženého tlaku. Získa sa tak 14,6 g (výťažok 99 %) cieľovej zlúčeniny, ktorou bol olej. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,24 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,18 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,55 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,70 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,05 (1 H, s).

Zlúčenina, ktorá sa tu získala, použila sa v nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.

#### Referenčný príklad 4

Etylester 3-(7-bróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionovej kyseliny

Bróm (10,5 g, 65,8 mmólu) sa prikvapne k roztoku kyseliny octovej (150 ml), ktorý obsahuje etylester 3-(2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionovej kyseliny (14,5 g, 65,8 mmólov) a octan sodný (5,94 g, 72,4 mmólov). Zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa sfiltruje a filtrát sa zahustí za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá voda. Zmes sa potom extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa zahustí. Získa sa tak 19,2 g (výťažok 97 %) cieľovej zlúčeniny, ktorou bol olej. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,57 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,28 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,13 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,65 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,97 (1 H, s), 7,11 (1H, s).

Zlúčenina, ktorá sa tu získala, použila sa v nasledujúcej reakcii bez ďalšieho čistenia.

#### Referenčný príklad 5

3-(7-Bróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionová kyselina

Vodný roztok (100 ml) hydroxidu sodného (15 g) sa pridá k tetrahydrofuranovému (20 ml) roztoku etylesteru 3-(7-bróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionovej kyseliny (19,1 g, 63,8 mmólov). Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa okyslí pridaním kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa potom extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa rekrystalizuje zo zmesi etylacetát/hexán. Získa sa tak 12,8 g (výťažok 73 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 117 až 118 °C. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,64 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,82 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,65 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, s), 7,11 (1H, s), skryté (1 H).

#### Referenčný príklad 6

4-Bróm-1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furán-8-ón

Tionylchlorid (10,1 ml, 0,139 mólu) sa pridá k 3-(7-bróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionovej kyseliny (12,7 g, 46,2 mmólov). Zmes sa mieša 30 minút pri 75 °C. Reakčná zmes sa potom zahustí za zníženého tlaku. Získa sa chlorid kyseliny. Takto pripravený chlorid sa prikvapne k 1,2-dichlóretánovej (100 ml) suspenzii bezvodého chloridu hlinitého (6,77 g, 50,8 mmólu) za chladenia ľadom a zmes sa mieša 30 minút. Reakčná zmes sa vleje do vody a potom sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagéli (hexán/etylacetát v pomere 8 : 2) a potom rekrystalizáciou zo zmesi etylacetát/izopropyléter. Získa sa tak 1,00 g (výťažok 9 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 149 až 150 °C. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,64 až 2,72 (2H, m), 3,08 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,57 (2H, t, J = 9,0 Hz), 4,76 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,41 až 7,43 (1 H, m).

#### Referenčný príklad 7

(E)-(4-bróm-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-ylidén)acetonitril

60 % hydrid sodný (0,17 g, 4,35 mmólu) sa pridá k tetrahydrofuranovému roztoku (20 ml) dietyl-kyanmetylfosfonátu (0,77 g, 4,35 mmólov) za chladenia ľadom. Zmes sa mieša 20 minút. K zmesi sa pridá tetrahydrofuranový (10 ml) roztok 4-bróm-1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furán-8-ónu (1,00 g, 3,95 mmólov) a zmes sa mieša ďalšie dve hodiny pri teplote miestnosti. K reakčnej zmesi sa pridá voda a zmes sa potom extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom, vysuší sa bezvodým síranom horečnatým a zahustí sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na silikagéli (hexán/etylacetát v pomere od 85 : 15 do 8 : 2) a potom rekrystalizáciou zo zmesi etylacetát/izopropyléter. Získa sa tak 0,47 g (výťažok 43 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 200 až 203 °C. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,02 až 3,18 (4H, m), 3,41 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,77 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,42 až 5,46 (1H, m), 7,31 (1H, s).

#### Referenčný príklad 8

3-(3-Fluór-4-metoxyfenyl)propionová kyselina

Kyselina malónová (7,5 g, 72,1 mmólu) a piperidín (0,84 g, 9,83 mmólov) sa pridajú k pyridínovému (20 ml) roztoku 3-fluór-4-metoxybenzaldehydu (10,1 g, 65,5 mmólov). Zmes sa 7 hodín mieša pri zahrievaní na 120 °C. Reakčná zmes sa vleje do vody obsahujúcej ľad. Vyzrážaný prášok sa odfiltruje. Prášok sa vysuší a rozpustí sa v kyselíne octovej (300 ml) bez ďalšieho čistenia. Pridá sa k nemu 5 % paládium na uhlí (3 g, obsahujúce 50 % vody) a zmes sa mieša v atmosfére vodíka 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa sfiltruje a filtrát sa zahustí za zníženého tlaku. Získa sa 8,54 g (výťažok: 66 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 114 až 117 °C. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,87 (3H, s), 6,80 až 7,00 (3H, m), skryté (1H).

#### Referenčný príklad 9

5-Fluór-6-metoxy-1-indanón

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 6 sa získa cieľová zlúčenina z 3-(3-fluór-4-metoxyfenyl)propionovej kyseliny. Výťažok bol 91 %, t. t. 152 až 153 °C (rekrystalizovaná zo zmesi metanol/etylacetát). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,71 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,08 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,92 (3H, s), 7,17 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,29 (d, J = 8,1 Hz).

Pre  $C_{10}H_9FO_2$  vypočítané: 66,66 % C, 5,03 % H, nájdené: 66,82 % C, 5,06 % H.

#### Referenčný príklad 10

##### (E)-(5-Fluór-6-metoxindán-1-ylidén)acetonitril

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 7 sa získa cieľová zlúčenina z 5-fluór-6-metoxi-1-indanónu a dietylkyánmetylfosfonátu. Výťažok bol 75 %, t. t. 197 až 199 °C (rekryštalizovaná zo zmesi hexán/etylacetát). NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3,00 až 3,19 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,53 (1H, t,  $J = 2,2$  Hz), 7,02 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,07 (1H, d,  $J = 10,3$  Hz). Pre  $C_{12}H_{10}FNO$  vypočítané: 70,93 % C, 4,96 % H, 6,89 % N, nájdené: 70,65 % C, 5,13 % H, 6,99 % N.

#### Referenčný príklad 11

##### 2-(5-Fluór-6-metoxindán-1-yl)etylamin

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 18, ktorý sa uvedie, sa získa cieľová zlúčenina z (E)-(5-fluór-6-metoxindán-1-ylidén)acetonitrilu. Výťažok bol 88 %. Zlúčenina sa získala ako olej. NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,50 až 1,80 (2H, m), 1,90 až 2,08 (1H, m), 2,20 až 2,40 (1 H, m), 2,67 až 2,90 (4H, m), 3,00 až 3,20 (1 H, m), 3,87 (3H, s), 6,80 (1 H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,92 (1 H, t,  $J = 11,0$  Hz), skryté (2H).

#### Referenčný príklad 12

##### N-[2-(5-fluór-6-metoxindán-1-yl)etyl]propionamid

Propionylchlorid (2,5 g, 27,0 mmólu) sa postupne po kvapkách pridá k tetrahydrofuranovému (20 ml) roztoku obsahujúcemu 2-(5-fluór-6-metoxindán-1-yl)etylamin (4,35 g, 20,8 mmólov) a trietylamin (4,21 g, 41,6 mmólov) za chladenia ľadom. Po dvojhodinovom miešaní pri teplote miestnosti sa reakčná zmes vleje do vody. Organická látka sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom a vodou a vysuší sa bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstráni destiláciou za zníženého tlaku. Výsledný zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (hexán/etylacetát v pomere 10 : 90). Získa sa tak 4,87 g (výťažok 88 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 76 až 78 °C. NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,16 (3H, t,  $J = 7,7$  Hz), 1,47 až 1,81 (2H, m), 1,94 až 2,41 (2H, m), 2,21 (2H, q,  $J = 7,7$  Hz), 2,70 až 2,90 (2H, m), 3,00 až 3,20 (1H, m), 3,38 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 3,87 (3H, s), 5,50 (1H, br s), 6,82 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,92 (1 H, d,  $J = 11,4$  Hz). Pre  $C_{15}H_{20}NFO_2$  vypočítané: 67,90 % C, 7,60 % H, 5,28 % N, nájdené: 67,83 % C, 7,27 % H, 5,25 % N.

#### Referenčný príklad 13

##### N-[2-(5-fluór-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamid

Bromid boritý (7,9 g, 31,5 mmólov) sa postupne po kvapkách pridá k dichlórmetánovému (100 ml) roztoku N-[2-(5-fluór-6-metoxindán-1-yl)etyl]propionamidu (4,18 g, 15,8 mmólov) za chladenia ľadom. Po 2 hodinovom miešaní sa stáleho chladenia ľadom sa reakčná zmes vleje do vody s ľadom, potom sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti a organická látka sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom a vodou a vysuší sa bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstráni destiláciou za zníženého tlaku. Výsledný zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (hexán/etylacetát v pomere 1 : 9). Získa sa tak 3,68 g (výťažok 93 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 93 až 96 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetát/hexán). NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,20 (3H, t,  $J = 7,7$  Hz), 1,47 až 1,80 (2H, m), 1,88 až 2,10 (1H, m), 2,22 (2H, q,  $J = 7,7$  Hz), 2,20 až 2,40 (1H, m), 2,65 až 2,90 (2H, m), 2,95 až 3,13 (1H, m), 3,37 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 5,59

(1H, br s), 6,09 (1H, br s), 6,83 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,89 (1H, d,  $J = 10,6$  Hz). Pre  $C_{14}H_{18}NFO_2$  vypočítané: 66,91 % C, 7,22 % H, 5,57 % N, nájdené: 66,84 % C, 7,10 % H, 5,54 % N.

#### Referenčný príklad 14

##### N-[2-(5-fluór-6-(2-propinyloxy)indán-1-yl)etyl]propionamid

Uhličitan draselný (1,37 g, 9,95 mmólu) a propargylbromid (2,4 g, 19,9 mmólov) sa pridajú k dimetylformamidovému (10 ml) roztoku N-[2-(5-fluór-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamidu (0,5 g, 1,99 mmólov) a zmes sa mieša 2 hodiny pri 120 °C. Reakčný roztok sa vleje do vody a organická látka sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom a vodou a vysuší sa bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odstráni destiláciou za zníženého tlaku. Výsledný zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (etylacetát). Získa sa tak 0,56 g (výťažok 97 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 78 až 81 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,16 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,50 až 1,83 (2H, m), 1,91 až 2,11 (1H, m), 2,21 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 2,20 až 2,41 (1H, m), 2,55 (1H, t,  $J = 2,3$  Hz), 2,65 až 2,95 (2H, m), 3,00 až 3,20 (1H, m), 3,38 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 4,47 (2H, d,  $J = 2,2$  Hz), 5,47 (1 H, br s), 6,91 (1 H, s), 6,96 (1 H, s).

#### Referenčný príklad 15

##### Etylster 3-(6,7-dibróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionovej kyseliny

Brom (0,80 g, 5,01 mmólov) sa prikvapne k zmesi etylesteru 3-(7-bróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionovej kyseliny (1,0 g, 3,34 mmólov) a železa (10 mg) v kyseline octovej (10 ml). Reakčná zmes sa mieša 5 hodín pri 50 °C. Reakčná zmes sa sfiltruje a filtrát sa zahustí za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá voda a organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vodou, potom sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (etylacetát/hexán v pomere 1 : 3). Získa sa tak 0,67 g (výťažok 53 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 42 až 43 °C. NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,25 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 2,60 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,27 (2H, t,  $J = 8,8$  Hz), 4,14 (2H, q,  $J = 7,3$  Hz), 4,68 (2H, t,  $J = 8,8$  Hz), 7,06 (1 H, s).

#### Referenčný príklad 16

##### 3-(6,7-Dibróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionová kyselina

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 5 sa získa cieľová zlúčenina z etylesteru 3-(6,7-dibróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionovej kyseliny. Výťažok bol 93 %, t. t. 177 až 178 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetát/hexán). NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 2,67 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 3,27 (2H, t,  $J = 8,8$  Hz), 4,68 (2H, t,  $J = 8,8$  Hz), 7,07 (1H, s).

#### Referenčný príklad 17

##### 4,5-Dibróm-1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ón

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 6 sa získa cieľová zlúčenina z 3-(6,7-dibróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)propionovej kyseliny. Výťažok bol 88 %, t. t. 224 až 226 °C (rekryštalizovaná zo zmesi chloroform/izopropyléter). NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 2,72 (2H, t,  $J = 5,9$  Hz), 3,05 (2H, t,  $J = 5,9$  Hz), 3,55 (2H, t,  $J = 9,0$  Hz), 4,79 (2H, t,  $J = 9,0$  Hz).

## Referenčný príklad 18

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

5 % paládium na uhlí (50 % vody, 2,9 g) a octan sodný (17,9 g, 0,22 mólu) sa pridajú k roztoku 4,5-dibróm-1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ónu (29,0 g, 87,4 mmólov) v kyseline octovej (550 ml). Zmes sa katalyticky redukuje v atmosfére vodíka pri teplote a tlaku miestnosti. Po absorbovaní vypočítaného množstva vodíka sa paládium na uhlí odfiltruje a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestiluje. Ku zvyšku sa pridá voda. Organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vysuší sa nad bezvodým siranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (etylacetát/hexán v pomere 15 : 85). Získa sa cieľová zlúčenina. Výťažok bol 13,5 g (89 %), t. t. 133 až 134 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetát/hexán). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,68 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,47 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,65 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,1 Hz). Pre C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 75,84 % C, 5,79 % H, nájdené: 75,69 % C, 5,69 % H.

## Referenčný príklad 19

(E)-1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ylidén)acetónitril

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 7 sa získa cieľová zlúčenina z 1,2,6,7-tetrahydro-8H-indeno[5,4-b]furan-8-ónu a dietylkyánmetylfosfonátu. Výťažok bol 60 %, t. t. 149 až 151 °C (rekryštalizovaná z metanolu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,00 až 3,20 (4H, m), 3,31 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,67 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,45 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,1 Hz). Pre C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO vypočítané: 79,17 % C, 5,62 % H, 7,10 % N, nájdené: 79,21 % C, 5,82 % H, 7,18 % N.

## Referenčný príklad 20

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

Hastelloyov autokláv (200 ml) sa naplní (E)-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ylidén)etylaminom (1,00 g, 5,00 mmólov), Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(R)-BINAP]<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub> (21,0 mg) a metanolom (10 ml) v atmosfére dusíka. Do nádoby sa zavádza vodík až do tlaku 10 MPa. Zmes sa mieša 20 hodín pri 50 °C. Tlak v reakčnom systéme sa upraví na tlak miestnosti. Stanoví sa stupeň konverzie a optická čistota produktu, (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etylaminu, vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou. Konverzia bola 100 % a optická čistota bola 88,8 % e. e.

K zvyšku (1,02 g), ktorý sa získa zahustením za zníženého tlaku, sa pridá toluén (10 ml). Zmes sa ochladí v ľadovom kúpeli. Za miešania sa k nej pridá 2 % kyselina chlorovodíková (10 ml). Reakčná zmes sa mieša 10 minút, potom sa za zníženého tlaku zahustí. Získa sa zvyšok (1,21 g), ktorý sa rozpustí v metanole (5 ml). K tomuto roztoku sa pridá acetón (10 ml). Zmes sa ochladí na 0 °C. Sfiltrovaním sa izoluje titulná zlúčenina (0,64 g). Filtrát sa potom zahustí za zníženého tlaku. Koncentrát (0,34 g) sa rekryštalizuje zo zmesi metanolu (1,5 ml) a acetónu (3,0 ml). Získa sa tak titulná zlúčenina (0,17 g, celkový výťažok 0,81 g, výťažok 68 %). Tento hydrochlorid sa spracuje s 5 % vodným roztokom hydroxidu sodného. Získa sa (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etylamin. Optická čistota produktu, podľa stanovenia vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou, bola 100 % e. e.

## Referenčný príklad 21

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

Hastelloyov autokláv (100 ml) sa naplní (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ylidén)etylaminom (0,20 g, 1,00 mmól), Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(R)-BINAP]<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub> (0,42 mg), metanolom (20 ml) a metylénchloridom (5 ml) v atmosfére dusíka. Zmes sa zahreje na 50 °C. Do nádoby sa potom zavádza vodík až do tlaku 5 MPa. Reakčná zmes sa mieša 15 minút pri 50 °C, potom sa ochladí na teplotu miestnosti. Do reakčnej zmesi sa pridá (E)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etylamin (20,0 g, 99,4 mmólov) v metanole (30 ml). Do reakčnej nádoby sa opäť zavádza plynný vodík až na tlak 10 MPa. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri 55 °C. Tlak v nádobe sa vráti na normálny tlak. Stanoví sa konverzia a optická čistota produktu, (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etylaminu, vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou. Konverzia bola 100 % a optická čistota bola 90,3 % e. e.

## Referenčný príklad 22

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

Hastelloyov autokláv (100 ml) sa naplní (E)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ylidén)etylaminom (0,50 g, 2,50 mmólov), Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(R)-BINAP]<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub> (5,0 mg) a metanolom (5,0 ml) v atmosfére dusíka. Nasleduje privádzanie vodíka až do tlaku 10 MPa. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri 50 °C. Tlak v nádobe sa vráti na normálny tlak. Stanoví sa stupeň konverzie a optická čistota produktu, (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etylaminu, vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou. Konverzia bola 100 % a optická čistota bola 74,0 % e. e.

## Referenčné príklady 23 až 25

Iba katalyzátor v referenčnom príklade 22 sa nahradí za Ru(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>[(R)-BINAP], za Ru(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>[(R)-T-BINAP] alebo za Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(R)-DM-BINAP]<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub> a hydrogénácia sa uskutoční rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 22. Získajú sa nasledujúce výsledky.

Katalyzátor	Konverzia	Optická čistota
ref. pr. 23: Ru(OAc) <sub>2</sub> [(R)-BINAP]	100 %	75,4 % ee
ref. pr. 24: Ru(OAc) <sub>2</sub> [(R)-T-BINAP]	100 %	74,0 % ee
ref. pr. 25: Ru <sub>2</sub> Cl <sub>4</sub> [(R)-DM-BINAP] <sub>2</sub> NEt <sub>3</sub>	100 %	36,4 % ee

Na stanovenie konverzie a optickej čistoty vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou sa v referenčných príkladoch 20 až 25 používali nasledovné podmienky: vysokoúčinná kvapalinová chromatografia: SHIMAZU SCL-10A, kolóna: ULTRON ES-OVM (4,6 mm x 150 mm, SHINWA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), mobilná fáza: 40Mm vodný roztok KH2P04/etanol (90 : 10) (pH 7,5, NaOH), vlnová dĺžka: UF 280 nm a prietok: 1,0 ml/minútu.

## Referenčný príklad 26

(E)-(6-Metoxindán-1-ylidén)acetónitril

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 7 sa vyrobí titulná zlúčenina z dietyl-6-metoxi-1-indanónu a dietylkyánmetylfosfonátu (výťažok 73 %), t. t. 92 až 95 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,97 až 3,20 (4H, m), 3,84 (3H, s), 5,61 (1H, t, J = 2,6 Hz), 6,95 až 7,03 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 0,7 a 8,1 Hz). Pre C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO vypočítané: 77,81 % C,



5,99 % H, 7,56 % N, nájdené: 77,79 % C, 6,01 % H, 7,58 % N.

#### Referenčný príklad 27

Hydrochlorid (E)-2-(6-metoxindán-1-ylidén)etylaminu

K roztoku (E)-2-(6-metoxindán-1-ylidén)acetónitrilu (5,0 g, 27 mmólov) v etanole (50 ml) sa pridá nasýtený etanolový roztok amoniaku (250 ml) a Raneyov kobalt (10 g). Zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti v atmosfére vodíka (0,5 MPa). Raneyov kobalt sa odfiltruje a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestiluje. Získa sa (E)-2-(6-metoxindán-1-ylidén)etylamin. Tento olejovitý zvyšok sa rozpustí v etanole (20 ml). Roztok sa ochladí na -40 °C. K tomuto roztoku sa pridá nasýtený etanolický roztok chlorovodíka. Výsledná kryštalická zrazenina sa odfiltruje. Získa sa tak titulná zlúčenina (výťažok 4,3 g, 71 %), t.t. 177 až 179 °C. NMR spektrum ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ): 2,76 až 3,00 (4H, m), 3,40 až 3,65 (2H, m), 3,77 (3H, s), 5,98 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,2 a 8,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,22 (2H, br s). Pre  $C_{12}H_{15}NO.HCl$  vypočítané: 63,85 % C, 7,14 % H, 6,21 % N, 15,71 % Cl, nájdené: 63,53 % C, 6,85 % H, 6,16 % N, 15,40 % Cl.

#### Referenčný príklad 28

(E)-N-[2-(6-Metoxindán-1-ylidén)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 12 sa vyrobí titulná zlúčenina z (E)-2-(6-metoxindán-1-ylidén)etylaminu a propionylchloridu (výťažok 78 %), t. t. 129 až 131 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1,18 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,24 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,37 až 2,86 (2H, m), 2,90 až 3,20 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,55 (1H, br s), 5,88 (1H, m), 6,79 (1H, dd, J = 2,4 a 8,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,1 Hz). Pre  $C_{15}H_{19}NO_2$  vypočítané: 73,44 % C, 7,81 % H, 5,71 % N, nájdené: 72,91 % C, 7,81 % H, 5,58 % N.

#### Referenčný príklad 29

(S)-N-[2-(6-Metoxindán-1-yl)etyl]propionamid

(E)-N-[2-(6-metoxindán-1-ylidén)etyl]propionamid (3,5 g, 14,26 mmólov) a Ru( $OCOCH_3$ ) $_2$ (S)-BINAP] (120 g, 142  $\mu$ mólov) sa pridajú k odplynenému absolútnemu metanolu (70 ml). Roztok sa mieša 3 hodiny pri 70 °C v autokláve (tlak vodíka 9 MPa). Reakčná zmes sa analyzuje vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou na chirálnej kolóne. Zistilo sa, že asymetrický výťažok (S)-N-[2-(6-metoxindán-1-yl)etyl]propionamidu je 95 % e. e., pričom chemický výťažok bol 99 %.

Reakčná zmes sa zahustí do sucha za zníženého tlaku. Výsledný olejovitý zvyšok sa vyčistí chromatograficky na krátkej kolóne (7 g silikagél). Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetát/hexán sa získa titulná zlúčenina (výťažok 2,92 g, 83 %), ktorej optická čistota nebola nižšia ako 99 % e. e. a chemická čistota nebola nižšia ako 99 %;  $[\alpha]_D^{20} = -7,0^\circ$  (c 1,000, etanol), t. t. 76 až 77 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetát/hexán). NMR spektrum ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1,15 (3H, t, J = 8 Hz), 1,56 až 1,64 (1H, m), 1,72 (1H, qd, J = 8 a 13 Hz), 2,04 (1H, dtd, J = 4, 8 a 13 Hz), 2,19 (2H, q, J = 8 Hz), 2,32 (1H, dtd, J = 4, 8 a 13 Hz), 2,77 (1H, td, J = 8 a 16 Hz), 2,85 (1H, dtd, J = 4, 8 a 16 Hz), 3,11 (1H, dtd, J = 4, 8 a 14 Hz), 3,34 (3H, s), 3,37 až 3,41 (2H, m), 5,53 (1H, br s), 6,71 (1H, dd, J = 2 a 8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8 Hz). Pre  $C_{15}H_{21}NO_2$  vypočítané: 72,84 % C, 8,56 % H, 5,66 % N, nájdené: 72,59 % C, 8,50 % H, 5,84 % N.

#### Referenčný príklad 30

(S)-N-[2-(5-Bróm-6-metoxindán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 4 sa vyrobí titulná zlúčenina z (S)-N-(6-metoxindán-1-yl)etyl]propionamidu a brómu (výťažok 86 %),  $[\alpha]_D^{20} = +5,2^\circ$  (c 1,000, etanol), t. t. 105 až 107 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1,16 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,49 až 1,81 (2H, m), 1,98 až 2,41 (2H, m), 2,21 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,69 až 2,98 (2H, m), 3,00 až 3,20 (1H, m), 3,39 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,88 (3H, s), 5,48 (1H, br s), 6,78 (1H, s), 7,37 (1H, s). Pre  $C_{15}H_{20}BrNO_2$  vypočítané: 55,23 % C, 6,18 % H, 4,29 % N, nájdené: 55,15 % C, 6,18 % H, 4,25 % N.

#### Referenčný príklad 31

(S)-N-[2-(5-Bróm-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamid

Roztok (S)-N-[2-(5-bróm-6-metoxindán-1-yl)etyl]propionamidu (56,7 g, 174 mmólov) v dichlórmetáne (400 ml) sa ochladí na -30 °C. K tomuto roztoku sa pomaly po kvapkách pridá bromid boritý (95,8 g, 382 mmólov). Reakčná zmes sa mieša 30 minút, pričom sa teplota udržiava medzi -20 a -15 °C. Reakčná zmes sa vleje do ľadu s vodou. Potom sa mieša ďalších 10 minút pri teplote miestnosti. Organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Extrahovaný roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vodou a vysuší sa bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na stĺpci silikagél (etylacetát). Získa sa titulná zlúčenina (výťažok 51,12 g, 94 %),  $[\alpha]_D^{20} = +2,7^\circ$  (c 1,000, etanol), t. t. 146 až 148 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1,16 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,50 až 1,80 (2H, m), 1,90 až 2,40 (1H, m), 2,20 až 2,40 (1H, m), 2,24 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,65 až 2,95 (2H, m), 3,00 až 3,18 (1H, m), 3,38 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,82 (1H, br s), 6,86 (1H, s), 7,27 (1H, s), sňkryté (1H). Pre  $C_{14}H_{18}BrNO_2$  vypočítané: 53,86 % C, 5,81 % H, 4,49 % N, nájdené: 53,85 % C, 5,78 % H, 4,52 % N.

#### Referenčný príklad 32

(S)-N-[2-(6-Alyloxy-5-brómindán-1-yl)etyl]propionamid

Roztok (S)-N-[2-(5-bróm-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamidu (48,8 g, 156 mmólov) v N,N-dimetylformamide (110 ml) sa ochladí ľadom. Postupne sa k nemu pridá hydrid sodný (6,35 g, 172 mmólov, obsah 65 %). Zmes sa mieša asi 15 minút. Keď prestane bublať plynný vodík, pridá sa alylbromid (22,7 g, 188 mmólov) a zmes sa mieša ďalších 30 minút za chladenia ľadom. Reakčná zmes sa vleje do ľadu s vodou, ktorá sa zneutralizuje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Extrahovaný roztok sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vodou a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na stĺpci silikagél (etylacetát). Získa sa titulná zlúčenina (výťažok 52,79 g, 96 %),  $[\alpha]_D^{20} = +3,7^\circ$  (c 1,003, etanol), t. t. 86 až 87 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1,16 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,48 až 1,80 (2H, m), 1,90 až 2,40 (2H, m), 2,20 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,70 až 2,91 (2H, m), 3,00 až 3,20 (1H, m), 3,37 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,59 (2H, m), 5,25 až 5,60 (3H, m), 5,97 až 6,20 (1H, m), 6,76 (1H, s), 7,37 (1H, s). Pre  $C_{17}H_{22}BrNO_2$  vypočítané: 57,96 % C, 6,29 % H, 3,98 % N, nájdené: 57,91 % C, 6,28 % H, 4,04 % N.

## Referenčný príklad 33

(S)-N-[2-(7-Alyl-5-brom-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamid

Roztok (S)-N-[2-(6-alyloxy-5-brómindán-1-yl)etyl]propionamidu (50,75 g, 144 mmólov) v N,N-dietylanilíne (150 ml) sa mieša 2,5 hodiny pri 200 až 205 °C pod atmosférou argónu. Reakčná zmes sa ochladí, potom nasleduje oddestilovanie N,N-dietylanilínu za zníženého tlaku. K tomuto zvyšku sa pridá voda (50 ml), 2N HCl (50 ml) a etylacetát (100 ml). Zmes sa dvakrát extrahuje, aby sa extrahoval organický materiál. Roztok extraktu sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vodou a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na stĺpci silikagélu (elúcia zmesou etylacetátu s hexánom v pomere 7 : 3). Získa sa titulózná zlúčenina (výťažok 40,6 g, 80 %),  $[\alpha]_D^{20} = -51,3^\circ$  (c 1,003, etanol), t. t. 85 až 87 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,45 až 2,13 (4H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,68 až 3,65 (7H, m), 4,93 až 5,13 (2H, m), 5,41 (1H, br a), 5,49 (1H, s), 5,89 až 6,10 (1H, m), 7,20 (1H, s). Pre C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub> vypočítané: 57,96 % C, 6,29 % H, 3,98 % N, 22,68 Br, nájdené: 57,95 % C, 6,22 % H, 4,00 % N, 22,52 % Br.

## Referenčný príklad 34

(S)-N-[2-(5-Bróm-6-hydroxy-7-(2-hydroxyetyl)indán-1-yl)-etyl]propionamid

Roztok (S)-N-[2-(7-alyl-5-bróm-6-hydroxyindán-1-yl)-etyl]propionamidu (588 g, 1,67 mmólov) v metanole (30 ml) sa ochladí na asi -70 °C. Do tohto roztoku sa 5 minút zavádza ozón. Na potvrdenie, že východiskový materiál vymizol, sa k reakčnej zmesi pridá nadbytok práškovaného hydridoboritanu sodného (510 mg, 13,4 mmólu) pri asi -70 °C, aby sa ozonid rozložil. Reakčná zmes sa zohreje na teplotu miestnosti, zneutralizuje sa zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, nasleduje extrakcia organického materiálu zmesou etylacetátu s butanolom v pomere 1 : 1. Extrahovaný roztok sa vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa premyje dietyléterom. Získa sa titulózná zlúčenina (výťažok 0,59 g, 99 %),  $[\alpha]_D^{20} = -43,7^\circ$  (c 1,002, etanol), t. t. 85 až 87 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s metanolom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,13 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,40 až 2,10 (4H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,62 až 3,01 (4H, m), 3,07 až 3,22 (1H, m), 3,28 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,89 (2H, br s), 5,47 (1H, t, J = 3,7 Hz), 6,31 (1H, br s), 7,20 (1H, s), 9,07 (1H, s). Pre C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub> vypočítané: 53,94 % C, 6,22 % H, 3,93 % N, 22,43 % Br, nájdené: 53,97 % C, 6,09 % H, 3,97 % N, 22,40 % Br.

## Referenčný príklad 35

(S)-N-[2-(6-Hydroxy-(2-hydroxyetyl)indán-1-yl)etyl]propionamidu

Metanolová suspenzia (S)-N-[2-(5-bróm-6-hydroxy-7-(2-hydroxyetyl)indán-1-yl)]propionamidu (590 mg, 1,66 mmólu), trietylamínu (184 mg, 1,82 mmólu) a 5 % paládium na uhlí (100 m sa katalytický hydrogenuje v atmosfére vodíka. V čase, keď sa absorbuje vypočítané množstvo vodíka, sa katalyzátor odfiltruje. Filtrát sa slabokyseli zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Organický materiál sa extrahuje zmesou etylacetátu s butanolom v pomere 1 : 1. Extrahovaný roztok sa vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa potom oddestiluje za zníženého tlaku. Premytím dietyléterom sa získa titulózná zlúčenina (výťažok 0,42 g, 91 %),  $[\alpha]_D^{20} = -69,7^\circ$  (c 1,002,

etanol), t. t. 144 až 146 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s metanolom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,12 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,45 až 2,10 (4H, m), 2,16 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,60 až 3,00 (4H, m), 3,10 až 3,23 (1H, m), 3,29 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,86 (2H, q, J = 5,5 Hz), 5,00 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,41 (1H, br s), 6,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,86 (1H, s). Pre C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> vypočítané: 69,29 % C, 8,36 % H, 5,05 % N, nájdené: 69,46 % C, 8,28 % H, 5,11 % N.

## Referenčný príklad 36

6,7-Dimetoxy-1-indanón

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 18 sa vyrobí titulózná zlúčenina zo 4-brom-6,7-dimetoxy-1-indanónu (výťažok 84 %) ako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,69 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,04 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,89 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz).

## Referenčný príklad 37

(E)-(6,7-Dimetoxyindán-1-ylidén)acetónitril

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 7 sa vyrobí titulózná zlúčenina zo 6,7-dimetoxy-1-indanónu a dietyl-kyánmetylfosfonátu (výťažok 81 %), t. t. 111 až 113 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,95 až 3,15 (4H, m), 3,87 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,24 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz). Pre C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 72,54 % C, 6,09 % H, 6,51 % N, nájdené: 72,38 % C, 6,11 % H, 6,53 % N.

## Referenčný príklad 38

Hydrochlorid 2-(6,7-dimetoxyindán-1-yl)etylaminu

K suspenzii (E)-(6,7-dimetoxyindán-1-ylidén)acetónitrilu (1,8 g, 8,36 mmólov) v etanole (10 ml) sa pridá Raneyov nikel (2,5 g, W2) a 4M amoniak v etanolovom roztoku (20 ml). Zmes sa mieša 6 hodín pri 60 °C pod atmosférou vodíka (0,4 až 0,5 MPa). Reakčná zmes sa sfiltruje a filtrát sa zahustí za zníženého tlaku. Koncentrát sa rozpustí v etanole (50 ml), ku ktorému sa pridá 5 % Pd/C (0,2 g, 50 % vody). Zmes sa mieša 4 hodiny pri teplote miestnosti pod atmosférou vodíka (normálny tlak). Reakčná zmes sa sfiltruje a filtrát sa zahustí. Získa sa (E)-2-(6,7-dimetoxyindán-1-yl)etylamin. Táto zlúčenina sa rozpustí v etanole (2 ml), ku ktorému sa pridá nasýtený etanoličný roztok chlorovodíka. Výsledná kryštalická zrazenina sa odfiltruje. Získa sa tak titulózná zlúčenina (výťažok 1,68 g, 78 %), t. t. 141 až 143 °C (rekryštalizovaná z etanolu). NMR spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1,59 až 1,83 (2H, m), 1,95 až 2,26 (2H, m), 2,60 až 2,94 (4H, m), 3,21 až 3,41 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,76 (3H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (2H, br s). Pre C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>·HCl vypočítané: 60,58 % C, 7,82 % H, 5,43 % N, 13,75 % Cl, nájdené: 60,03 % C, 7,55 % H, 5,66 % N, 14,11 % Cl.

## Referenčný príklad 39

N-[2-(6,7-Dimetoxyindán-1-yl)etyl]acetamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 12 sa titulózná zlúčenina vyrobí z 2-(6,7-dimetoxyindán-1-yl)etylaminu a acetylchloridu (výťažok 83 %), t. t. 79 až 81 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,70 až 1,93 (3H, m), 1,95 (3H, s), 2,15 až 2,36 (1H, m), 2,67 až 3,21 (3H, m), 3,25 až 3,53 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,90 (1H, br s), 6,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,1 Hz). Pre C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> vypočítané: 68,42 % C, 8,94 % H, 5,32 % N, nájdené: 68,16 % C, 7,78 % H, 5,35 % N.

## Referenčný príklad 40

## N-[2-(6,7-Dimetoxyindán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 12 sa titulná zlúčenina vyrobí z 2-(6,7-dimetoxyindán-1-yl)etylaminu a propionylchloridu (výťažok 86 %), t. t. 90 až 92 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,70 až 1,94 (3H, m), 2,10 až 2,36 (1H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,65 až 3,20 (3H, m), 3,25 až 3,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,90 (1H, br s), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,0 Hz). Pre C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> vypočítané: 69,29 % C, 8,36 % H, 5,05 % N, nájdené: 69,23 % C, 8,09 % H, 5,14 % N.

## Referenčný príklad 41

## N-[2-(6,7-Dimetoxyindán-1-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 12 sa titulná zlúčenina vyrobí z 2-(6,7-dimetoxyindán-1-yl)etylaminu a butyrylchloridu (výťažok 84 %), t. t. 66 až 68 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,57 až 1,95 (5H, m), 2,10 až 2,35 (1 H, m), 2,13 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,66 až 3,20 (3H, m), 3,26 až 3,55 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 5,87 (1H, brs), 6,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,1 Hz). Pre C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> vypočítané: 7,07 % C, 8,65 % H, 4,81 % N, nájdené: 69,84 % C, 8,43 % H, 4,80 % N.

## Referenčný príklad 42

## N-[2-(6,7-Dihydroxyindán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 31 sa vyrobí titulná zlúčenina z N-[2-(6,7-dimetoxyindán-1-yl)etyl]propionamidu (výťažok 73 %), t. t. 98 až 101 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 až 1,98 (3H, m), 2,10 až 2,30 (1H, m), 2,31 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,60 až 3,15 (3H, m), 3,22 až 3,40 (1H, m), 3,52 až 3,75 (1H, m), 5,95 (1H, s), 6,01 (1H, br s), 6,63 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 9,62 (1H, s). Pre C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> vypočítané: 67,45 % C, 7,68 % H, 5,62 % N, nájdené: 67,35 % C, 7,60 % H, 5,66 % N.

## Referenčný príklad 43

## N-[2-(6,7-Dihydroxyindán-1-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 31 sa titulná zlúčenina vyrobí z N-[2-(6,7-dimetoxyindán-1-yl)etyl]butyramidu (výťažok 92 %) ako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 až 2,00 (5H, m), 2,10 až 2,30 (1H, m), 2,23 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,60 až 2,78 (1H, m), 2,80 až 3,00 (1H, m), 3,03 až 3,21 (1H, m), 3,22 až 3,40 (1H, m), 3,42 až 3,61 (1 H, m), 6,20 (1 H, br s), 6,38 (1 H, br s), 6,62 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 6,74 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 9,13 (1 H, brs).

## Referenčný príklad 44

## 6-Metoxy-7-nitro-1-indanón

K roztoku 6-metoxy-1-indanónu (30,0 g, 185 mmólov) v koncentrovanej kyseline sírovej (130 ml) sa pridá roztok dusičnanu draselného (24,3 g, 0,24 mólu) v koncentrovanej kyseline sírovej (100 ml), pričom sa vnútorná teplota udržiava pod 0 °C. Zmes sa mieša 20 minút pri rovnakej teplote, potom sa vleje do zmesi ľadu s vodou a extrahuje sa etylacetátom. Extrahovaný roztok sa premyje vodou a vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu s hexánom. Získa sa titulná zlúčenina (výťažok

21,7 g, 58 %), t. t. 155 až 158 °C. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,78 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,13 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,94 (3H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 8,4 Hz).

## Referenčný príklad 45

## (E)-(6-Metoxy-7-nitroindán-1-ylidén)acetonitril

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 7 sa vyrobí titulná zlúčenina zo 6-metoxy-7-nitro-1-indanónu a kyanmetylfosfonátu (výťažok 84 %), t. t. 138 až 141 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,00 až 3,20 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,42 (1H, t, J = 2,6 Hz), 7,14 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,6 Hz).

## Referenčný príklad 46

## (E)-(7-Amino-6-metoxyindán-1-ylidén)acetonitril

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 3 sa vyrobí titulná zlúčenina z (E)-(6-metoxy-7-nitroindán-1-ylidén)acetonitrilu (výťažok 79 %), t. t. 119 až 121 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,90 až 3,20 (4H, m), 3,87 (3H, s), 4,23 (2H, br s), 5,60 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,0 Hz).

## Referenčný príklad 47

## N-[2-(7-Amino-6-metoxyindán-1-yl)etyl]acetamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 38 sa vyrobí 2-(7-amino-6-metoxyindán-1-yl)etylamin z (E)-(7-amino-6-metoxyindán-1-ylidén)acetonitrilu. Takto získaný surový produkt sa použije bez ďalšieho čistenia na ďalej opísanú reakciu. Hydrochlorid 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (3,3 g, 17,2 mmólu) a monohydrát 1-hydroxybenzotriazolu (2,2 g, 14,4 mmólu) sa suspendujú v N,N-dimetylformamide (30 ml). K suspenzii sa pridá za chladenia ľadom kyselina octová (0,65 ml). Táto reakčná zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote miestnosti, potom sa opäť ochladí ľadom. K tejto zmesi sa pridá roztok uvedeného surového 2-(7-amino-6-metoxyindán-1-yl)etylaminu v N,N-dimetylformamide (10 ml). Zmes sa mieša 30 minút, potom sa vleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Z organickej vrstvy sa extrahuje hydrochlorid 2N kyselinou chlorovodíkovou. Potom sa upraví pH takto získanej vodnej vrstvy 4N vodným roztokom hydroxidu draselného na hodnotu 10. Z vodnej vrstvy sa etylacetátom extrahuje organický materiál. Etylacetátová vrstva sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na stĺpci silikagélu (etylacetát/etanol v pomere 10 : 1). Získa sa titulná zlúčenina (výťažok 1,6 g, 66 %), t. t. 94 až 97 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,60 až 2,10 (6H, m), 2,20 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,92 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,32 (2H, q, J = 5,0 Hz), 3,78 (2H, br s), 3,83 (3H, s), 5,70 (1H, br s), 6,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz).

## Referenčný príklad 48

## N-[2-(7-Amino-6-metoxyindán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 47 sa titulná zlúčenina vyrobí z (E)-(7-amino-6-metoxyindán-1-ylidén)acetonitrilu a kyseliny propionovej (výťažok 40 %), t. t. 71 až 73 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,09 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,6 až 2,0 (3H, m), 2,12 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,25 (1H, m), 2,7 až 3,2 (3H, m), 3,34 (2H, q, J = 5,0 Hz), 3,80 (2H, br s), 3,83 (3H, s), 5,67 (1H, br s), 6,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz).

## Referenčný príklad 49

N-[2-(7-Amino-6-metoxindán-1-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 47 sa titulná zlúčenina vyrobí z (E)-(7-amino-6-metoxindán-1-ylidén)acetónitrilu a kyseliny maslovej (výťažok 71 %), t. t. 65 až 68 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 2,40 (8H, m), 2,60 až 3,20 (3H, m), 3,34 (2H, q, J = 5,1 Hz), 3,80 (2H, br s), 3,83 (3H, s), 5,67 (1 H, br s), 6,59 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 8,2 Hz).

## Referenčný príklad 50

Hydrochlorid N-[2-(7-amino-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]acetamidu

K roztoku N-[2-(7-amino-6-metoxindán-1-yl)etyl]acetamidu (1,1 g, 4,4 mmóly) v dichlormetáne (20 ml) sa prikvapka postupne bromid boritý (2,1 ml, 22,1 mmólov). Táto zmes sa mieša 30 minút pri rovnakej teplote. Reakčná zmes sa vleje do ľadu s vodou a extrahuje sa 10 % metanolom v chloroforme. Extrahovaný roztok sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na stĺpci silikagélu (chloroform s metanolom v pomere 10 : 1). Získa sa N-[2-(7-amino-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]acetamid (výťažok 630 mg, 61 %). Časť tohto produktu sa rozpustí v etanole, ku ktorému sa pridá nasýtený roztok chlorovodíka v etanole. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Výsledná kryštalická zrazenina sa prekrystalizuje z etanolu. Získa sa tak titulná zlúčenina, t. t. 225 až 228 °C (rekryštalizovaná z etanolu). NMR spektrum d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1,30 až 1,80 (2H, m), 1,83 (3H, m), 1,90 až 2,20 (2H, m), 2,60 až 3,50 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,96 (1H, br s), 10,32 (1 H, br s), skryté (2H).

## Referenčný príklad 51

N-[2-(7-Amino-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 50 sa titulná zlúčenina vyrobí z N-[2-(7-amino-6-metoxindán-1-yl)etyl]propionamidu (výťažok 88 %) ako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,11 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 až 2,00 (3H, m), 2,14 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,23 (1H, m), 2,70 až 2,90 (2H, m), 3,19 (1H, m), 3,34 (2H, q, J = 5,1 Hz), 4,10 (2H, br s), 5,69 (1H, br s), 6,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), skryté (1H).

## Referenčný príklad 52

N-[2-(7-Amino-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 50 sa titulná zlúčenina vyrobí z N-[2-(7-amino-6-metoxindán-1-yl)etyl]butyramidu (výťažok 89 %) ako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,90 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,50 až 1,90 (6H, m), 2,04 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,23 (1H, m), 2,60 až 2,90 (2H, m), 3,10 až 3,40 (3H, m), 4,40 (2H, br s), 5,86 (1H, br s), 6,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz).

## Referenčný príklad 53

N-[2-(5-Bróm-6-(2-propinyl)oxyindán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 32 sa titulná zlúčenina vyrobí z N-[2-(5-bróm-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamidu a propargylbromidu (výťažok 99 %), t. t. 104 až 107 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexanom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,50 až 2,40 (6H, m), 2,55 (2H, t, J = 2,3 Hz), 2,7 až 3,2 (3H, m), 3,38 (2H, t, J = 7,6 Hz),

4,76 (2H, d, J = 2,3 Hz), 5,48 (1 H, br s), 6,93 (1 H, s), 7,38 (1 H, s).

## Referenčný príklad 54

N-[2-(6-Alyloxy-5-brómindán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 32 sa vyrobí titulná zlúčenina z N-[2-(5-bróm-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamidu a alylbromidu (výťažok 93 %). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,16 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 až 2,20 (4H, m), 2,32 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,6 až 3,2 (3H, m), 3,32 (2H, q, J = 5,3 Hz), 4,60 (2H, d, J = 4,6 Hz), 5,28 (1H, d, J = 10,6 Hz), 5,43 (1H, s), 5,52 (1 H, br s), 6,05 (1 H, m), 6,78 (1 H, s), 7,35 (1 H, s).

## Referenčný príklad 55

N-[2-(5-Bróm-6-(2-metyl-2-propenyl)oxyindán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 32 sa vyrobí titulná zlúčenina z N-[2-(5-bróm-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamidu a metalychloridu (výťažok 84 %), t. t. 105 až 108 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexanom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,86 (3H, s), 1,9 až 2,4 (6H, m), 2,80 (2H, m), 3,08 (1H, m), 3,38 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,47 (2H, s), 5,00 (1H, s), 5,17 (1H, s), 5,40 (1H, br s), 6,76 (1H, s), 7,37 (1H, s).

## Referenčný príklad 56

N-[2-(7-Alyl-5-bróm-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 33 sa vyrobí titulná zlúčenina z N-[2-(5-bróm-6-alyloxyindán-1-yl)etyl]propionamidu (výťažok 87 %) ako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,50 až 2,10 (4H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,70 až 3,70 (7H, m), 4,90 až 5,20 (2H, m), 5,41 (1H, br s), 5,49 (1H, s), 5,90 až 6,20 (1H, m), 7,20

## Referenčný príklad 57

N-[2-(5-Bróm-6-hydroxy-7-(2-metyl-2-propenyl)indán-1-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 33 sa vyrobí titulná zlúčenina z N-[2-(5-bróm-6-(2-metyl-2-propenyl)oxyindán-1-yl)etyl]propionamidu (výťažok 91 %), t. t. 89 až 91 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexanom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,40 až 1,80 (2H, m), 1,80 (3H, s), 1,90 až 2,10 (2H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,60 až 3,50 (7H, m), 4,49 (1H, s), 4,79 (1H, s), 5,32 (1H, br s), 5,47 (1H, s), 7,21 (1H, s).

## Referenčný príklad 58

(R)-N-[2-(6-Metoxindán-1-yl)etyl]acetamid

Roztok, ktorý sa pripraví pridaním odplyneného absolútneho metanolu (70 ml) k (E)-N-[2-(6-metoxindán-1-ylidén)etyl]acetamidu (119,0 mg, 0,515 mmólu) a Ru(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>[(R)-BINAP] (40 mg, 50 nmólov), sa preniesie do autoklávu, ktorý sa mieša 6 hodín pri 50 °C v atmosfére vodíka pri tlaku 10 MPa. Reakčná zmes sa podrobí vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografii na chirálnej kolóne, aby sa zistilo, že asymetrický výťažok (R)-N-[2-(6-metoxindán-1-yl)etyl]acetamidu bol 81 % e. e. a chemický výťažok bol 82 %.

## Referenčný príklad 59

(S)-N-[2-(6-Etoxyindán-1-yl)etyl]propionamid

Roztok, ktorý sa pripraví pridaním odplyneného absolútneho metanolu (70 ml) k (E)-N-[2-(6-etoxyindán-1-ylidén)etyl]acetamidu (119,0 mg, 0,515 mmólu) a Ru(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>[(S)-BINAP] (40 mg, 50 nmólov), sa preniesie do autoklávu, ktorý sa mieša 6 hodín pri 50 °C v atmosfére vodíka pri tlaku 10 MPa. Reakčná zmes sa podrobí vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografii na chirálnej kolóne, aby sa zistilo, že asymetrický výťažok (S)-N-[2-(6-etoxyindán-1-yl)etyl]propionamidu bol 81 % e. e. a chemický výťažok bol 82 %.

dén)etyl]propionamidu (239,5 mg, 0,924 mmólu) a Ru(O<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(S)-BINAP] (78 mg, 93 μmólov), sa preniesie do autoklávu, ktorý sa mieša 6 hodín pri 50 °C pod tlakom pár 10 MPa. Reakčná zmes sa analyzuje vysokoučinnou kvapalinovou chromatografiou na chirálnej kolóne, aby sa zistilo, že asymetrický výťažok (S)-N-[2-(6-etoxyindán-1-yl)etyl]propionamidu bol 95 % e. e. a chemický výťažok bol 88 %.

#### Referenčný príklad 60

(R)-N-[2-(6-Metoxindán-1-yl)etyl]propionamid

Roztok, ktorý sa pripraví pridaním odplyneného absolútného metanolu (70 ml) k (Z)-N-[2-(6-metoxindán-1-ylidén)etyl]propionamidu (258,5 mg, 1,05 mmólu) a Ru(O<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>[(S)-BINAP] (84 mg, 100 μmólov), sa preniesie do autoklávu, ktorý sa mieša 3 hodiny pri 70 °C pod tlakom vodíka 10 MPa. Reakčná zmes sa analyzuje vysokoučinnou kvapalinovou chromatografiou na chirálnej kolóne, aby sa zistilo, že asymetrický výťažok (R)-N-[2-(6-metoxindán-1-yl)etyl]propionamidu bol 80 % e. e. a chemický výťažok bol 95 %.

#### Referenčný príklad 61

(R)-N-[2-(6-Metoxindán-1-yl)etyl]propionamid

Roztok, ktorý sa pripraví pridaním odplyneného absolútného metanolu (70 ml) k (Z)-N-[2-(6-metoxindán-1-ylidén)etyl]propionamidu (245,5 mg, 1,0 mmólu) a Ru<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>[(S)-BINAP]<sub>2</sub>NEt<sub>3</sub> (169 mg, 100 μmólov), sa preniesie do autoklávu, ktorý sa mieša 6 hodín pri 70 °C pod tlakom vodíka 10 MPa. Reakčná zmes sa analyzuje vysokoučinnou kvapalinovou chromatografiou na chirálnej kolóne, aby sa zistilo, že asymetrický výťažok (R)-N-[2-(6-metoxindán-1-yl)etyl]propionamidu bol 86 % e. e. a chemický výťažok bol 82 %.

#### Referenčný príklad 62

6-Hydroxy-7-nitro-indanón

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 45 sa titulná zlúčenina vyrobí zo 6-hydroxy-1-indanónu (výťažok 61 %), t. t. 218 až 220 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etanolu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,37 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,74 (2H, t, J = 5,5 Hz), 2,95 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz).

#### Referenčný príklad 63

Etylster [(4-nitro-3-oxoindán-5-yl)oxy]octovej kyseliny

K roztoku 6-hydroxy-7-nitro-indanónu (8,0 g, 41 mmólov) v N,N-dimetylformamide (50 ml) sa pridá uhličitan draselný (11,7 g, 82 mmólov). Táto zmes sa mieša za chladenia ľadom. K zmesi sa prikvapká etylster kyseliny brómoctovej (5,5 ml, 50 mmólov). Reakčná zmes sa potom mieša jednu hodinu pri teplote miestnosti, potom sa vleje do vody s ľadom, nasleduje extrakcia organického materiálu etylacetátom. Roztok extraktu sa premyje nasýteným solným roztokom a vodou a potom sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Výsledná kryštalická zrazenina sa odfiltruje a premyje hexánom. Získa sa tak titulná zlúčenina (výťažok 10,8 g, 94 %), t. t. 137 až 139 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetát/hexán). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,79 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,14 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,25 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,74 (2H, s), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz).

#### Referenčný príklad 64

Etylster [(4-amino-3-oxoindán-5-yl)oxy]octovej kyseliny

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 35 sa vyrobí titulná zlúčenina z etylesteru [(4-nitro-3-oxoindán-5-yl)oxy]octovej kyseliny (výťažok 98 %). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,3 až 3,0 (4H, m), 4,28 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,61 (2H, s), 5,89 (2H, br s), 6,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz).

#### Referenčný príklad 65

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

K roztoku etylesteru [(4-amino-3-oxoindán-5-yl)oxy]octovej kyseliny (8,7 g, 34,9 mmólov) v toluéne (200 ml) sa pridá terc. butoxid draselný (400 mg, 3,6 mmólu). Táto zmes sa mieša 12 hodín v atmosfére argónu. Reakčná zmes sa ochladí, potom sa vleje do vody a nasleduje neutralizácia zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Organický materiál sa extrahuje etylacetátom, premyje sa nasýteným vodným solným roztokom a vodou a potom sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa vycistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia hexánom s etylacetátom v pomere 1 : 1). Získa sa tak titulná zlúčenina (výťažok 4,8 g, 66 %), t. t. 136 až 139 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetát/hexán v pomere 1 : 1). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,74 (2H, t, J = 5,8 Hz), 3,10 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,68 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,2 Hz), 9,52 (1H, br s).

#### Referenčný príklad 66

(E)-(1,2,3,7,8,9-Hexahydro-2-oxoindano[5,4-b][1,4]oxazín-9-ylidén)acetonitril

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 7 sa vyrobí titulná zlúčenina zo 7,8-dihydroindeno[5,4-b][1,4]oxazín-2,9(1H,3H)-diónu a dietylkýanmetylfosfonátu (výťažok 86 %), t. t. 158 až 161 °C (rekryštalizovaná z chloroformu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,00 až 3,20 (4H, m), 4,62 (2H, s), 5,62 (1H, t, J = 2,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,07 (1H, br s).

#### Referenčný príklad 67

N-[2-(5-Hydroxyindol-3-yl)etyl]propionamid

K roztoku hydrochloridu serotonínu (10 g, 47,5 mmólov) vo vode (50 ml) sa pridá v atmosfére argónu tetrahydrofurán (20 ml) a roztok uhličitanu sodného (5,3 g) vo vode (20 ml). Táto zmes sa ochladí na 0 °C. Pridá sa k nej anhydrid kyseliny propionovej (6,2 g, 49,9 mmólov). Zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom, premyje sa 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou a potom sa vysuší a zahustí. Získa sa tak titulná zlúčenina (výťažok 10,0 g, 98,0 %) ako olejovitý produkt. Táto zlúčenina sa použije bez ďalšieho prečistenia v nasledujúcej reakcii. NMR spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1,01 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,09 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,73 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,30 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,72 (1H, br s), 6,61 (1H, dd, J = 8,8 a 2,2 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,04 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, t, J = 7,2 Hz), 10,45 (1H, s).

#### Referenčný príklad 68

N-[2-(5-Allyloxyindol-3-yl)etyl]propionamid

Pod atmosférou argónu sa alylbromid (11 g, 90,8 mmólov) pridá k zmesi N-[2-(5-hydroxyindol-3-yl)etyl]propionamidu (20,0 g, 92,5 mmólov), uhličitanu cézneho (31,6 g, 97 mmólov) a N,N-dimetylformamidu (150 ml) pri 0 °C. Reakčná zmes sa mieša jednu hodinu pri 50 °C. K tejto

zmesi sa pridá voda. Produkt sa extrahuje etylacetátom. Roztok extraktu sa premyje vodou a vysuší sa. Rozpúšťadlo sa potom oddestiluje za zníženého tlaku. Získa sa titulná zlúčenina (výťažok 20,0 g, 79,4 %) ako olejovitý produkt. Tento produkt sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcej reakcii. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,11 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,14 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,58 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,57 (2H, dt, J = 5,6 a 1,6 Hz), 5,28 (1H, dq, J = 10,6 a 1,4 Hz), 5,35 (1H, dq, J = 17,2 a 1,4 Hz), 5,61 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,10 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,8 a 2,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1 H, br s).

#### Referenčný príklad 69

N-[2-(4-Alyl-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]propionamid

V N,N-dietylamilíne (100 ml) sa rozpustí N-[2-(5-alyloxyindol-3-yl)etyl]propionamid (20,0 g, 73,4 mmólov). Tento roztok sa zahrieva šesť hodín pri 200 °C pod atmosférou argónu. Reakčná zmes sa ochladí. Rozpúšťadlo sa potom oddelí a odstráni. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte. Tento roztok sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného. Potom sa vysuší a zahustí. Koncentrát sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 8 : 2). Získa sa tak 14,1 g (výťažok 71 %) titulnej zlúčeniny. NMR spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1,03 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,11 (2H, q, J = 7,2 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,31 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,67 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,86 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,90 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,00 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,35 (1H, s), 10,49 (1H, s), skryté (1 H).

#### Referenčný príklad 70

N-[2-(4-Alyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]propionamid

K roztoku N-[2-(4-alyl-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]propionamidu (3,73 g, 14,3 mmólu) v kyseline octovej (20 ml) sa po častiach pridáva kyánhydridoboritan sodný (2,7 g, 43,0 mmólov) tak, aby sa reakčná teplota udržiavala okolo 15 °C. Táto zmes sa mieša jednu hodinu pri udržiavaní reakčnej teploty na 15 až 20 °C. Potom sa vleje do vody. Produkt sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, soľným roztokom a vodou a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa tak titulná zlúčenina. Táto zlúčenina sa použije bez ďalšieho čistenia v nasledujúcej reakcii.

#### Referenčný príklad 71

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

Kyselina mravčia (3,3 g, 71,7 mmólov) a anhydrid kyseliny octovej (7,32 g, 71,7 mmólov) sa zmiešajú za chladenia ľadom. Táto zmes sa mieša desať minút. K zmesi sa pridá roztok N-[2-(4-alyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]propionamidu v kyseline mravčej (10 ml). Zmes sa mieša 1 hodinu za chladenia ľadom. Produkt sa extrahuje zmesou 10 % metanolu v etylacetáte. Extrakt sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného, soľným roztokom a vodou a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou etylacetátu s metanolom v pomere 9 : 1). Získa sa tak titulná zlúčenina (výťažok 2,0 g, 46 % z N-[2-(4-alyl-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]propionamidu), t. t. 173 až 175 °C (rekryštalizovaná zo zmesi metanolu s etylacetátom. NMR spek-

trum (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1,01 (3H, dt, J = 1,6 a 7,6 Hz), 1,30 až 1,50 (1 H, m), 1,60 až 1,87 (1 H, m), 2,08 (2H, dq, J = 1,6 Hz a 7,6 Hz), 3,00 až 3,50 (5H, m), 3,60 až 4,10 (2H, m), 4,90 až 5,10 (2H, m), 5,80 až 6,04 (1H, m), 6,65 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 a 7,59 (1 H, d x 2, J = 8,4 Hz), 7,86 (1 H, br s), 8,36 a 8,85 (1H, s x 2). 9,17 a 9,23 (1H, s x 2). Pre C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> vypočítané: 67,53 % C, 7,33 % H, 9,26 % N, nájdené: 67,25 % C, 7,26 % H, 9,25 % N.

#### Referenčný príklad 72

N-[2-[1-Formyl-2,3-dihydro-5-hydroxy-4-(2-hydroxyetyl)-indol-3-yl]etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 34 sa vyrobí titulná zlúčenina z N-[2-(4-alyl-1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]propionamidu ako olejovitý produkt (výťažok 66 %). NMR spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1,00 (3H, dt, J = 2,2 a 7,4 Hz), 1,30 až 1,55 (1H, m), 1,58 až 2,02 (1 H, m), 2,06 (2H, dq, J = 2,2 a 7,4 Hz), 2,50 až 2,80 (2H, m), 2,95 až 3,20 (2H, m), 3,22 až 4,00 (5H, m), 4,70 až 4,80 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 a 7,57 (1 H, d x 2, J = 8,4 Hz), 7,81 (1 H, br s), 8,36 a 8,84 (1 H, s x 2), 9,16 a 9,21 (1 H, s x 2).

#### Referenčný príklad 73

N-[2-(5-Hydroxyindol-3-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 67 sa z hydrochloridu serotonínu a butyrylchloridu vyrobí titulná zlúčenina ako olejovitý produkt (výťažok 39 %). NMR spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,49 (2H, sextet, J = 7,4 Hz), 2,05 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,72 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,29 (2H, q, J = 6,8 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,4 a 1,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,59 (1H, s), 10,47(1 H, s).

#### Referenčný príklad 74

N-[2-(5-Alyloxyindol-3-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 68 sa z N-[2-(5-hydroxyindol-3-yl)etyl]butyramidu a alylbromidu vyrobí titulná zlúčenina ako olejovitý produkt (výťažok 91 %). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,62 (2H, sextet, J = 7,4 Hz), 2,09 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,61 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,57 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,27 (1H, dq, J = 10,2 a 1,4 Hz), 5,43 (1 H, dq, J = 17,2 Hz a 1,4 Hz), 5,63 (1 H, t, J = 7,0 Hz), 5,80 až 6,20 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,8 a 2,2 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,25 (1 H, d, J = 8,8 Hz), 8,37 (1 H, br s).

#### Referenčný príklad 75

N-[2-(4-Alyl-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 69 sa z N-[2-(5-alyloxyindol-3-yl)etyl]butyramidu vyrobí titulná zlúčenina ako olejovitý produkt (výťažok 90 %). NMR spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,54 (2H, sextet, J = 7,4 Hz), 2,07 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,31 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,67 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,86 (1H, dd, J = 9,2 a 1,8 Hz), 4,93 (1H, d, J = 1,4 Hz), 5,80 až 6,20 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,90 (1H, t, J = 5,0 Hz), 8,36 (1H, s), 10,49(1 H, s).

#### Referenčný príklad 76

N-[2-(4-Alyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 70 sa z N-[2-(4-alyl-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]bu-

tyramidu vyrobí titulná zlúčenina ako olejovitý produkt (výťažok 84 %). NMR spektrum ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 až 1,80 (4H, m), 2,06 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,00 až 3,70 (8H, m), 4,91 až 5,07 (2H, m), 5,80 až 6,01 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (1H, t, J = 5,5 Hz), 9,13 (1H, s).

#### Referenčný príklad 77

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 71 sa z N-[2-(4-alyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]butyramidu vyrobí titulná zlúčenina ako olejovitý produkt (výťažok 75 %). NMR spektrum ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,25 až 1,83 (4H, m), 2,04 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,00 až 3,40 (5H, m), 3,60 až 4,03 (2H, m), 4,90 až 5,10 (2H, m), 5,80 až 6,01 (1H, m), 6,64 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,08 a 7,59 (1 H, d x 2, J = 8,4 Hz), 7,88 (1 H, br s), 8,36 a 8,85 (1H, s x 2), 9,17 a 9,22 (1H, s x 2). Pre  $C_{18}H_{24}N_2O_3$  vypočítané: 68,33 % C, 7,65 % H, 8,85 % N, nájdené: 68,17 % C, 7,65 % H, 8,99 % N.

#### Referenčný príklad 78

N-[2-(1-Formyl-2,3-dihydro-5-hydroxy-4-(2-hydroxyetyl)indol-3-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 34 sa z N-[2-(4-alyl-1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxyindol-3-yl)etyl]butyramidu vyrobí titulná zlúčenina ako olejovitý produkt (výťažok 69 %). NMR spektrum ( $d_6$ -DMSO,  $\delta$ ): 0,85 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38 až 1,81 (4H, m), 2,03 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,50 až 2,82 (2H, m), 2,98 až 4,00 (7H, m), 4,74 až 4,83 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,06 a 7,57 (1 H, d x 2, J = 8,1 Hz), 7,83 (1 H, br s), 8,35 a 8,83 (1 H, s x 2), 9,17 a 9,22 (1 H, s x 2).

#### Referenčný príklad 79

(2,3-Dihydrobenzofurán-5-yl)metanol

K roztoku 2,3-dihydrobenzofurán-5-karbaldehydu (30,0 g, 0,202 mólu) v metanole (150 ml) sa za chladenia ľadom pridá hydridoboritan sodný (3,83 g, 0,101 mólu). Zmes sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti. Potom sa zriedi vodou. Produkt sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje soľným roztokom, vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na stĺpci silikagélu (elúcia zmesou hexánu s etylacetátom v pomere 1 : 1). Získa sa titulná zlúčenina (výťažok 27,6 g, 91 %) ako olejovitý produkt. NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,67 (1H, s), 3,20 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,57 (2H, t, J = 8,6 Hz), 4,58 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,22 (1 H, s).

#### Referenčný príklad 80

5-Brómmetyl-2,3-dihydrobenzofurán

K roztoku (2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)metanolu (29,0 g, 0,193 mólu) v tetrahydrofuráne (150 ml) sa pridá bromid fosforitý (34,8 g, 0,129 mólu) počas chladenia. Zmes sa mieša 20 minút. Potom sa vleje do vody. Zmes sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje soľným roztokom, vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a odparí. Získa sa titulná zlúčenina (výťažok 27,6 g, 91 %), t. t. 57 až 60 °C. NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3,20 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,51 (2H, s), 4,59 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1 H, s).

#### Referenčný príklad 81

Etylester 3-(2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-fenylpropionovej kyseliny

K roztoku lítiumhexametyldisilazidu, pripraveného z 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazanu (37,4 g, 0,232 mmólu), butyllítia (127 ml, 1,6M hexánový roztok) a tetrahydrofuránu (150 ml), sa pridá roztok etylesteru fenylactovej kyseliny (33,3 g, 0,203 mólu) v tetrahydrofuráne (20 ml) pri -78 °C. Zmes sa mieša 15 minút a potom sa pridá roztok 5-brómmetyl-2,3-dihydrobenzofuránu (41,0 g, 0,193 mólu) v tetrahydrofuráne (50 ml). Zmes sa mieša ďalších 20 minút, zriedi sa vodou a zahreje sa na teplotu miestnosti. Produkt sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje soľným roztokom, vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na stĺpci silikagélu (hexán s etylacetátom v pomere 9 : 1). Získa sa titulná zlúčenina ako olejovitý produkt (výťažok 54,5 g, 95. NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,13 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 6,2 a 13,8 Hz), 3,14 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,32 (1H, dd, J = 9,0 a 13,8 Hz), 3,78 (1H, d, J = 6,2 a 9,0 Hz), 4,00 až 4,15 (2H, m), 4,52 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, s), 7,21 až 7,38 (5H, m).

#### Referenčný príklad 82

Etylester 3-(7-bróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-fenylpropionovej kyseliny

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 4 sa vyrobí titulná zlúčenina z 3-(2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-fenylpropionovej kyseliny ako olejovitý produkt (výťažok 97 %). NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,15 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 6,2 a 13,8 Hz), 3,23 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 8,8 Hz a 13,8 Hz), 3,75 (1H, dd, J = 6,2 a 8,8 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,62 (2H, t, J = 8,6 Hz), 6,87 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,30 až 7,32 (5H, m).

#### Referenčný príklad 83

Etylester 3-(6,7-dibróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-fenylpropionovej kyseliny

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 15 sa vyrobí titulná zlúčenina z etylesteru 3-(7-bróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-fenylpropionovej kyseliny ako olejovitý produkt (výťažok 35 %). NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,11 (1 H, dd, J = 5,4 a 14,0 Hz), 3,19 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 9,4 a 14,0 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 5,4 a 9,4 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,64 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,92 (1H, s), 7,28 až 7,32 (5H, m).

#### Referenčný príklad 84

3-(6,7-Dibróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-fenylpropionová kyselina

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 5 sa vyrobí titulná zlúčenina z etylesteru 3-(6,7-dibróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-fenylpropionovej kyseliny (výťažok 56 %), t. t. 188 až 189 °C (etylacetát/hexán). NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3,06 až 3,21 (3H, m), 3,50 (1H, dd, J = 8,8 a 14,0 Hz), 4,01 (1H, dd, J = 5,8 a 8,8 Hz), 4,63 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, s), 7,32 (5H, s), skryté (1 H).

#### Referenčný príklad 85

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 6 sa vyrobí titulná zlúčenina z 3-(6,7-dibróm-2,3-dihydrobenzofurán-5-yl)-2-fenylpropionovej kyseliny (výťažok 81 %), t. t. 208 až 211 °C. NMR spektrum ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 3,19 (1H, dd, J = 3,9 a 17,7 Hz), 3,55 (2H, t, J = 9,0

(Hz), 3,61 (1H, dd, J = 8,3 a 17,7 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 3,9 a 8,3 Hz), 4,81 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,15 až 7,45 (5H, m).

#### Referenčný príklad 86

##### 1,2,6,7-Tetrahydro-7-fenyl-8H-indeno[5,4-b]furán-8-ón

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 18 sa vyrobí titulná zlúčenina zo 4,5-dibróm-1,2,6,7-tetrahydro-7-fenyl-8H-indeno[5,4-b]furán-8-ónu (výťažok 70 %), t. t. 108 až 110 °C. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 3,12 (1H, dd, J = 4,0 a 16,8 Hz), 3,38 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 8,1 a 16,8 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 4,0 a 8,1 Hz), 4,57 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,07 až 7,29 (6H, m).

#### Referenčný príklad 87

##### (E)-(1,6,7,8-Tetrahydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furán-8-ylidén)acetonitril a (1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)acetonitril

Do vriaceho roztoku 1,2,6,7-tetrahydro-7-fenyl-8H-indeno[5,4-b]furán-8-ónu (4,4 g, 17,6 mmólu) v tetrahydrofuráne (100 ml) sa pridá roztok fosfonátového ylidu, ktorý sa pripraví z dietyl-kyánmetylfosfonátu (3,27 g, 18,5 mmólu), hydridu sodného (60 % olejová disperzia, 0,73 g, 18,5 mmólu) a tetrahydrofuránu (80 ml). Táto zmes sa varí 1,5 hodiny pod spätným chladičom. K tomuto roztoku sa ďalej pridá rovnaké množstvo roztoku fosfonátového ylidu. Zmes sa varí pod spätným chladičom ďalších 30 minút, ochladí sa a potom sa vleje do vody. Produkt sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší a odparí. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagél (hexán/etylacetát v pomere 9 : 1). Kryštalizáciou zo zmesi etylacetátu s diizopropyléterom sa získa zmes A) (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furán-8-ylidén)acetonitrilu a B) (1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)acetonitrilu (A : B = 1 : 2) (výťažok 0,85 g, 18 %), t. t. 123 až 126 °C. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): A) 3,03 (1H, dd, J = 17,2 a 1,8 Hz), 3,32 (2H, dt, J = 11,4 a 2,2 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 17,2 a 8,4 Hz), 4,48 (1H, dt, J = 8,4 a 1,8 Hz), 4,68 (2H, t, J = 11,4 Hz), 5,53 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 až 7,60 (6H, m); B) 3,61 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,68 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,68 (2H, t, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 až 7,60 (6H, m).

#### Príklad 1

##### N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]acetamid

Vodný 1N roztok hydroxidu sodného (1,5 ml) a anhydridu kyseliny octovej (0,050 ml, 0,528 mmólu) sa pridá k tetrahydrofuránovému roztoku hydrobromidu 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etylaminu (0,10 g, 0,352 mmólu). Zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. K reakčnej zmesi sa pridá voda a reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom, vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi izopropyléteru s hexánom. Získa sa cieľová zlúčenina (0,057 g, výťažok: 66 %), t. t. 78 až 79 °C. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,53 až 2,12 (3H, m), 1,96 (3H, s), 2,20 až 2,38 (1H, m), 2,70 až 2,96 (2H, m), 3,02 až 3,40 (5H, m), 4,45 až 4,68 (2H, m), 5,46 (1H, br s), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz). Pre C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 73,44 % C, 7,81 % H, 5,71 % N, nájdené: 73,55 % C, 7,90 % H, 5,60 % N.

#### Príklad 2

##### N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid

Rovnakým spôsobom ako v príklade 1 sa z hydrobromidu 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etylaminu a propionylchloridu vyrobí cieľová zlúčenina. Výťažok bol 78 %, t. t. 102 až 104 °C (rekryštalizovaná zo zmesi izopropyléteru s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,55 až 2,38 (4H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,69 až 2,99 (2H, m), 3,02 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,63 (2H, m), 5,61 (1H, br s), 6,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz). Pre C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nájdené: 74,20 % C, 8,37 % H, 5,25 % N.

#### Príklad 3

##### N-[2-(3,7,8,9-Tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]acetamid

Rovnakým spôsobom ako v príklade 1 sa z 2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etylaminu a anhydridu kyseliny octovej vyrobí cieľová zlúčenina. Výťažok bol 54 %, t. t. 185 až 186 °C (rekryštalizovaná zo zmesi izopropyléteru s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,96 (3H, s), 2,03 až 1,15 (2H, m), 3,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,56 (2H, q, J = 6,4 Hz), 4,18 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,60 (1H, br s), 6,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, br s). Pre C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 69,74 % C, 7,02 % H, 10,84 % N, nájdené: 69,69 % C, 7,09 % H, 10,79 % N.

#### Príklad 4

##### N-[2-(3,7,8,9-Tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]propionamid

Rovnakým spôsobom ako v príklade 1 sa z 2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etylaminu a propionylchloridu vyrobí cieľová zlúčenina. Výťažok bol 67 %, t. t. 147 až 148 °C (rekryštalizovaná zo zmesi metanolu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,02 až 2,16 (2H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,19 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,57 (2H, q, J = 6,2 Hz), 4,18 (2H, t, J = 5,0 Hz), 5,60 (1H, br s), 6,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,11 (1H, br s). Pre C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 70,56 % C, 7,40 % H, 10,29 % N, nájdené: 70,69 % C, 7,54 % H, 10,27 % N.

#### Príklad 5

##### N-[2-(3,7,8,9-Tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]butyramid

Rovnakým spôsobom ako v príklade 1 sa z 2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etylaminu a butyrylchloridu vyrobí cieľová zlúčenina. Výťažok bol 62 %, t. t. 154 až 155 °C (rekryštalizovaná zo zmesi metanolu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57 až 1,73 (2H, m), 2,06 až 2,16 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,19 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,52 až 3,63 (2H, m), 4,18 (2H, t, J = 5,2 Hz), 5,58 (1H, br s), 6,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (1H, br s). Pre C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 71,30 % C, 7,74 % H, 9,78 % N, nájdené: 71,45 % C, 7,86 % H, 9,78 % N.

#### Príklad 6

##### N-[2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]acetamid

Oxid platičitý (45 mg) a kyselina chlorovodíková (2 ml) sa pridajú k etanolickému (40 ml) roztoku N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]acetamidu (0,90 g, 3,48 mmólu). Zmes sa mieša v atmosfére vodíka (0,4 až 0,5 MPa) 6 hodín pri 50 °C. Reakčná zmes sa sfil-



truje a filtrát sa zahustí za zníženého tlaku. Zvyšok sa zneutralizuje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, potom sa nasýti soľou a extrahuje sa etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným soľným roztokom, potom sa vysuší bezvodným síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa zahustí. Zvyšok sa rekrystalizuje zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom. Získa sa 0,53 g (výťažok 59 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 137 až 138 °C. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,78 až 2,05 (4H, m), 1,90 (3H, s), 2,68 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,96 až 3,14 (1H, m), 3,31 až 3,50 (3H, m), 3,65 (2H, t, J = 9,4 Hz), 3,98 až 4,10 (1H, m), 4,15 až 4,26 (1H, m), 6,13 (1H, br s), 6,49 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), skryté (1H). Pre C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 69,20 % C, 7,74 % H, 10,76 % N, nájdené: 69,65 % C, 7,74 % H, 10,61 % N.

#### Príklad 7

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

Rovnakým spôsobom ako v príklade 6 sa z N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]propionamidu získa cieľová zlúčenina. Výťažok bol 42 %, t. t. 106 až 107 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,11 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,76 až 2,08 (4H, m), 2,13 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,68 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,99 až 3,16 (1H, m), 3,31 až 3,51 (3H, m), 3,65 (2H, t, J = 9,4 Hz), 3,98 až 4,10 (1H, m), 4,15 až 4,24 (1H, m), 6,10 (1H, br s), 6,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,4 Hz), skryté (1H). Pre C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 70,04 % C, 8,08 % H, 10,21 % N, nájdené: 70,18 % C, 8,34 % H, 10,13 % N.

#### Príklad 8

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

Rovnakým spôsobom ako v príklade 6 sa z N-[2-(3,7,8,9-tetrahydropyrano[3,2-e]indol-1-yl)etyl]butyramidu získa cieľová zlúčenina. Výťažok bol 55 %, t. t. 91 až 93 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,92 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,53 až 1,71 (2H, m), 1,76 až 1,88 (2H, m), 1,91 až 2,10 (2H, m), 2,05 (2H, q, J = 8,2 Hz), 2,68 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,99 až 3,16 (1H, m), 3,30 až 3,50 (3H, m), 3,64 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,98 až 4,09 (1H, m), 4,15 až 4,23 (1H, m), 6,11 (1H, br s), 6,48 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,4 Hz), skryté (1H). Pre C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 70,80 % C, 8,39 % H, 9,71 % N, nájdené: 70,55 % C, 8,45 % H, 9,68 % N.

#### Príklad 9

N-[2-(5-Fluór-3,7,8,9-tetrahydrocyclopenta[f][1]benzopyran-9-yl)etyl]propionamid

Brómbenzénový (15 ml) roztok N-[2-(5-fluór-6-(2-propionyloxy)indán-1-yl)etyl]propionamidu (0,55 g, 1,90 mmólu) sa mieša pri 250 °C v zatavenej skúmavke 8 hodín. Reakčná zmes sa ochladí a rozpúšťadlo sa potom odstráni destiláciou za zníženého tlaku. Výsledný zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagél (etylacetát). Získa sa tak 0,27 g (výťažok 49 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 108 až 110 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,50 až 1,81 (2H, m), 1,89 až 2,30 (2H, m), 2,18 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,55 až 3,00 (2H, m), 3,16 až 3,40 (3H, m), 4,66 až 4,92 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 5,88 (1H, dt, J = 9,9 Hz, 3,7 Hz), 6,43 až 6,53 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 10,6 Hz).

#### Príklad 10

N-[2-(5-Fluór-1,2,3,7,8,9-hexahydrocyclopenta[f][1]benzopyran-9-yl)etyl]propionamid

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 3 sa z N-[2-(5-fluór-3,7,8,9-tetrahydrocyclopenta[f][1]benzopyran-9-yl)etyl]propionamidu získa cieľová zlúčenina. Výťažok bol 80 %, t. t. 106 až 108 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,47 až 1,84 (2H, m), 1,84 až 2,27 (4H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,60 až 3,01 (4H, m), 3,05 až 3,20 (1H, m), 3,21 až 3,41 (2H, m), 4,05 až 4,20 (1H, m), 4,27 až 4,39 (1H, m), 5,40 (1H, br s), 6,77 (1H, d, J = 10,6 Hz).

#### Príklad 11

(S)-N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid

N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid sa opticky rozštiepi vysokoúčinnou chromatografiou na kolóne (prístroj: LC Modul 1 (Nippon Millipore Ltd, kolóna: Ceramospher RU-1 (10 mm (vnútorný priemer) x 250 mm, Shiseido), mobilná fáza: metanol, prietok: 4,4 ml/minútu, teplota kolóny: 50 °C, koncentrácia vzorky: 17 % (hmotn. k obj. dielom), injektované množstvo: 8,5 mg). Získa sa tak cieľová zlúčenina, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -57,8 ° (c 1,004, chloroform), t. t. 113 až 115 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,52 až 2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,69 až 3,00 (2H, m), 3,01 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 6,62 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,7 Hz). Pre C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nájdené: 73,86 % C, 7,97 % H, 5,47 % N.

#### Príklad 12

(R)-N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid

N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid sa opticky rozštiepi vysokoúčinnou chromatografiou na kolóne ako v príklade 11. Získa sa tak cieľová zlúčenina, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +57,8 ° (c 1,005, chloroform), t. t. 113 až 115 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,52 až 2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,69 až 3,00 (2H, m), 3,01 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 6,62 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,7 Hz). Pre C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nájdené: 73,97 % C, 7,97 % H, 5,47 % N.

#### Príklad 13

N-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 1 sa z hydrochloridu 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etylaminu a butyrylchloridu získa cieľová zlúčenina. Výťažok bol 67 %, t. t. 55 až 57 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,51 až 1,90 (4H, m), 1,92 až 2,08 (1H, m), 2,12 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,17 až 2,38 (1H, m), 2,68 až 2,98 (2H, m), 3,00 až 3,40 (5H, m), 4,41 až 4,68 (2H, m), 5,43 (1H, br s), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz). Pre C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 74,69 % C, 8,48 % H, 5,12 % N, nájdené: 74,59 % C, 8,33 % H, 5,36 % N.

## Príklad 14

N-[2-(1,6-Dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]acetamid

Acetylchlorid (0,24 g, 3,03 mmólu) sa pomaly prikvapká k ľadom ochladenému roztoku hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etylaminu (0,6 g, 2,52 mmólu) a trietylaminu (0,64 g, 6,31 mmólu) v N,N-dimetylformamide (60 ml). Zmes sa nechá miešať cez noc a pri teplote miestnosti sa reakčná zmes zahustí a vleje do vody. Organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Extrakt sa premyje nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a vodou, potom sa vysuší nad bezvodým síranom hořečnatým a za zníženého tlaku sa rozpúšťadlo oddestiluje. Získaný zvyšok sa prečistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou etylacetátu s metanolom v pomere 98 : 2) a ďalej sa rekryštalizuje z etylacetátu. Získa sa 425 mg (výťažok 70 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 153 až 155 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,98 (3H, s), 2,80 (2H, m), 3,31 (2H, br s), 3,43 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,57 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,62 (1 H, br s), 6,30 (1 H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1 H, d, J = 7,9 Hz). Pre C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 74,05 % C, 7,04 % H, 5,76 % N, nájdené: 73,98 % C, 7,06 % H, 5,92 % N.

## Príklad 15

N-[2-(1,6-Dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 14 sa z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etylaminu a propionylchloridu získa cieľová zlúčenina. Výťažok bol 90 %, t. t. 131 až 133 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexanom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,15 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,20 (2H, q, J = 7,7 Hz), 2,80 (2H, m), 3,31 (2H, br s), 3,44 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,58 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,60 (1H, br s), 6,29 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 7,9 Hz). Pre C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 74,68 % C, 7,44 % H, 5,44 % N, nájdené: 74,59 % C, 7,34 % H, 5,71 % N.

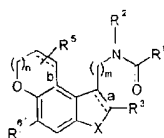
## Príklad 16

N-[2-(1,6-Dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid

Rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 14 sa z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etylaminu a butyrylchloridu získa cieľová zlúčenina. Výťažok bol 95 %, t. t. 131 až 133 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexanom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,58 až 1,76 (2H, m), 2,14 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,80 (2H, m), 3,31 (2H, br s), 3,44 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,58 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,60 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,60 (1H, br s), 6,29 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz). Pre C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 75,25 % C, 7,80 % H, 5,16 % N, nájdené: 75,25 % C, 7,73 % H, 5,23 % N.

Chemické štruktúry zlúčenín získaných v príkladoch 1 až 16 sú uvedené v tabuľke 1.

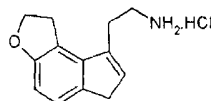
Tabuľka 1



pr.	a						b		optická
č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	X	m	n	rotácia
1	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2	0	-
2	Et	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2	0	-
3	Me	H	H	H	H	NH	2	1	-
4	Et	H	H	H	H	NH	2	1	-
5	Pr	H	H	H	H	NH	2	1	-
6	Me	H	H	H	H	NH	2	1	-
7	Et	H	H	H	H	NH	2	1	-
8	Pr	H	H	H	H	NH	2	1	-
9	Et	H	H	H	F	CH <sub>2</sub>	2	1	-
10	Et	H	H	H	F	CH <sub>2</sub>	2	1	-
11	Et	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2	0	-
12	Et	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2	0	-
13	Pr	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2	0	-
14	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2	0	-
15	Et	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2	0	-
16	Pr	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	2	0	-

## Príklad 17

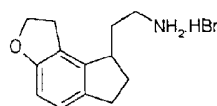
Hydrochlorid 2-(1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etylaminu



Nasýtený roztok amoniaku v etanole (150 ml) a Raneyov kobalt (8,4 g) sa pridajú k etanolicnému (150 ml) roztoku (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-ylidén)acetonitrilu (2,6 g, 13,2 mmólu). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti v atmosfére vodíka (0,5 MPa) 3 hodiny. Raneyov kobalt sa odfiltruje a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestiluje. Získa sa tak 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-ylidén)etylamin. K tomuto zvyšku sa pridá nasýtený etanolický roztok chlorovodíka (100 ml) a zmes sa 1 hodinu zahrieva pod spätným chladičom. Reakčný roztok sa zahustí a získaný zvyšok sa rekryštalizuje z etanolu. Získa sa 2,75 g (výťažok: 88 %) cieľovej zlúčeniny, t. t. 243 až 245 °C (rekryštalizovaná z etanolu). NMR spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO, D<sub>2</sub>O, δ): 2,90 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,13 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,28 (2H, m), 3,40 (2H, t, J = 8,7 Hz), 4,56 (2H, t, J = 8,7 Hz), 6,41 (1H, s), 6,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,9 Hz). Pre C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO.HCl vypočítané: 65,68 % C, 6,78 % H, 5,89 % N, 14,91 % Cl, nájdené: 65,81 % C, 6,83 % H, 5,90 % N, 14,89 % Cl.

## Príklad 18

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



Raneyov nikl (0,4 g, W2) a 4M roztok amoniaku v etanole (10 ml) sa pridajú k etanolickej (30 ml) suspenzii (E)-(4-brom-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-ylidén)acetonitrilu (0,44 g, 1,59 mmólu). Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti v atmosfére vodíka (pri 0,4 až 0,5 MPa). Reakčná zmes sa sfiltruje a filtrát sa za zníženého tlaku zahustí. Zvyšok sa rozpustí v etanole (50 ml), pridá sa 5 % paládium na uhlí (1 g, obsahujúci 50 % vody) a zmes sa mieša 4 hodiny v atmosfére vodíka pri teplote miestnosti (pri tlaku miestnosti). Reakčná zmes sa sfiltruje

a filtrát sa za zníženého tlaku zahusť. Získa sa tak 0,42 g (výťažok: 93 %) cieľovej zlúčeniny. Táto zlúčenina bola amorfná. NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,58 až 1,83 (2H, m), 1,97 až 2,36 (2H, m), 2,70 až 2,96 (6H, m), 3,03 až 3,36 (3H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 6,61 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz).

## Príklad 19

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

Propionylchlorid (2,57 g, 27,8 mmólov) sa postupne prikvapká za chladenia ľadom k roztoku hydrochloridu (S)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etylaminu (5,55 g, 23,1 mmólov) a trietylaminu (4,7 g, 46,3 mmólov) v N,N-dimetylformamide (100 ml). Zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote miestnosti, potom sa vleje do vody a organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Extrahovaný roztok sa premyje nasýteným vodným soľným roztokom a vodou a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou etylacetát/metanol v pomere 98 : 2). Získa sa tak titulná zlúčenina (výťažok 5,25 g, 88 %), t. t. 113 až 115 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,14 (3H, t,  $J = 7,7$  Hz), 1,52 až 2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q,  $J = 7,7$  Hz), 2,69 až 3,00 (2H, m), 3,01 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 6,62 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz). Pre  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  vypočítané: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nájdené: 73,83 % C, 8,12 % H, 5,23 % N.

## Príklad 20

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

K roztoku (S)-N-[2-(6-hydroxy-7-(2-hydroxyetyl)indán-1-yl)etyl]propionamidu (5 g, 18 mmólov) v pyridíne (14,6 ml) sa pri udržiavaní teploty na asi -10 °C za chladenia ľadom prikvapká metánsulfonylchlorid (1,4 ml, 18 mmólov). Reakčná zmes sa mieša 25 minút pri teplote v rozmedzí od -10 do -5 °C. Do reakčnej zmesi sa prikvapká ďalší metánsulfonylchlorid (0,7 ml, 9 mmólov). Zmes sa mieša ďalších 25 minút pri teplote v rozmedzí od -10 do -5 °C. Do reakčnej zmesi sa postupne pridá etylacetát (10 ml) a nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Zmes sa zohreje na teplotu miestnosti a mieša sa 30 minút. Organický materiál sa extrahuje etylacetátom, premyje sa 2N kyselinou chlorovodíkovou a vodou a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa potom za zníženého tlaku oddestiluje. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte (20 ml). K roztoku sa pridá trietylamin (4,6 g, 45,1 mmólov) a zmes sa zahrieva 40 minút pod spätným chladičom. K reakčnej zmesi sa pridá 2N kyselina chlorovodíková a vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Roztok extraktu sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou, potom sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestiluje. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia etylacetátom). Získa sa tak 4,04 g (výťažok 86 %) titulnej zlúčeniny,  $[\alpha]_D^{20} = -57,8^\circ$  (c 1,004, chloroform), t. t. 113 až 115 °C (skryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,14 (3H, t,  $J = 7,7$  Hz), 1,52 až 2,40 (4H, m), 2,17 (2H, q,  $J = 7,7$  Hz), 2,69 až 3,00 (2H, m), 3,01 až 3,40 (5H, m), 4,42 až 4,64 (2H, m), 5,40 (2H, br s), 6,62 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz). Pre  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$  vypočítané: 74,10 % C, 8,16 % H, 5,40 % N, nájdené: 73,86 % C, 7,97 % H, 5,47 % N.

## Príklad 21

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

Hexametylfosforamid (5 ml) sa ochladí ľadom a postupne sa k nemu pridá hydrid sodný (0,28 g, 7,5 mmólv, obsah 65 %). K tejto zmesi sa prikvapká roztok N-[2-(6,7-dihydroxyindán-1-yl)etyl]propionamidu (0,85 g, 3,41 mmólv) v hexametylfosforamide (5 ml) v priebehu 6 minút pri teplote miestnosti. V čase, keď sa zastaví bublanie plynného vodíka, sa k reakčnej zmesi prikvapká dijódimetán (1,1 g, 4,1 mmólv). Zmes sa mieša dve hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa vleje do vody, ktorá sa zneutralizuje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Extrahovaný roztok sa premyje nasýteným vodným soľným roztokom a vodou. Potom sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa rozpúšťadlo oddestiluje. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia etylacetátom). Získa sa 280 mg (výťažok 31 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 102 až 104 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,16 (3H, t,  $J = 7,7$  Hz), 1,70 až 1,89 (2H, m), 1,90 až 2,10 (1H, m), 2,15 až 2,40 (1H, m), 2,20 (2H, q,  $J = 7,7$  Hz), 2,68 až 3,00 (2H, m), 3,13 až 3,36 (2H, m), 3,40 až 3,59 (1H, m), 3,68 (1H, br s), 5,92 (2H, dd,  $J = 1,5$  a 9,9 Hz), 6,67 (2H, s). Pre  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  vypočítané: 68,94 % C, 7,33 % H, 5,36 % N, nájdené: 68,89 % C, 7,28 % H, 5,42 % N.

## Príklad 22

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

Roztok N-[2-(6,7-dihydroxyindán-1-yl)etyl]butyramidu (1,13 g, 4,29 mmólv), dibrómmetánu (2,98 g, 17,2 mmólv), uhličitanu draselného (1,78 g, 12,9 mmólv) a oxidu meďnatého (34 mg, 0,43 mmólv) v N,N-dimetylformamide (15 ml) sa mieša 3 hodiny pri 110 °C. Reakčná zmes sa ochladí, vleje do vody a nasleduje zneutralizovanie zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Roztok extraktu sa premyje nasýteným vodným soľným roztokom a vodou, potom sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa oddestiluje rozpúšťadlo. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia etylacetátom). Získa sa 785 mg (výťažok 67 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 71 až 73 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,95 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,57 až 2,40 (6H, m), 2,15 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz), 2,67 až 3,00 (2H, m), 3,15 až 3,34 (2H, m), 3,39 až 3,58 (1H, m), 5,67 (1H, s), 5,91 (2H, dd,  $J = 1,5$  a 9,5 Hz), 6,67 (2H, s). Pre  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  vypočítané: 69,79 % C, 7,69 % H, 5,09 % N, nájdené: 69,75 % C, 7,40 % H, 5,28 % N.

## Príklad 23

N-[2-(2,3,8,9-Tetrahydro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxyn-9-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 22 sa z N-[2-(6,7-dihydroxyindán-1-yl)etyl]propionamidu a 1,2-dibrómetánu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 80 %), t. t. 120 až 122 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,15 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,60 až 2,00 (3H, m), 2,10 až 2,32 (1H, m), 2,19 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 2,61 až 3,01 (2H, m), 3,08 až 3,53 (3H, m), 4,25 (4H, br s), 5,67 (1H, br s), 6,69 (2H, s). Pre  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$  vypočítané: 69,79 % C, 7,69 % H, 5,09 % N, nájdené: 69,90 % C, 7,61 % H, 5,20 % N.

## Príklad 24

N-[2-(2,3,8,9-Tetrahydro-7H-indeno[4,5-b]-1,4-dioxyn-9-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 22 sa z N-[2-(6,7-dihydroxyindán-1-yl)etyl]butyramidu a 1,2-dibrommetánu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 90 %), t. t. 84 až 87 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s dietyléterom a petroléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,95 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,57 až 2,00 (5H, m), 2,14 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,18 až 2,34 (1H, m), 2,61 až 3,01 (2H, m), 3,10 až 3,55 (3H, m), 4,25 (4H, s), 5,65 (1H, br s), 6,60 (2H, s). Pre C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> vypočítané: 70,56 % C, 8,01 % H, 4,84 % N, nájdené: 70,45 % C, 7,85 % H, 4,98 % N.

## Príklad 25

N-[2-(7,8-Dihydro-6H-indeno[4,5-d]oxazol-8-yl)etyl]acetamid

K roztoku N-[2-(7-amino-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]acetamidu (630 mg, 2,7 mmólu) v metanole (5 ml) sa prikvapká za chladenia ľadom metylester kyseliny ortomravčej (7,4 ml, 67,3 mólu) a nasýtený metanolický roztok kyseliny chlorovodíkovej (1,4 ml). Reakčná zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti a potom ďalšiu jednu hodinu pri teplote 60 °C. Reakčná zmes sa ochladí, vleje sa do zmesi ľadu s vodou a organický materiál sa extrahuje chloroformom. Roztok extraktu sa premyje nasýteným vodným soľným roztokom a vodou, potom sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a za zníženého tlaku sa oddestiluje rozpúšťadlo. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou chloroformu s metanolom v pomere 20 : 1). Získa sa 520 mg (výťažok 79 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 89 až 92 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,88 až 2,02 (3H, m), 2,04 (3H, s), 2,34 až 2,53 (1H, m), 2,86 až 3,19 (3H, m), 3,59 až 3,72 (2H, m), 6,94 (1H, br s), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,09 (1H, s). Pre C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 68,83 % C, 6,60 % H, 11,47 % N, nájdené: 68,64 % C, 6,43 % H, 11,50 % N.

## Príklad 26

N-[2-(7,8-Dihydro-6H-indeno[4,5-d]oxazol-8-yl)etyl]propionamid

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 25 sa z N-[2-(7-amino-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]propionamidu a metylesteru kyseliny ortomravčej získa titulná zlúčenina (výťažok 79 %), t. t. 81 až 84 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,80 až 2,10 (3H, m), 2,27 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,37 až 2,53 (1H, m), 2,80 až 3,20 (3H, m), 3,55 až 3,80 (2H, m), 6,93 (1H, br s), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, s). Pre C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 69,75 % C, 7,02 % H, 10,84 % N, nájdené: 69,76 % C, 6,90 % H, 10,76 % N.

## Príklad 27

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 25 sa z N-[2-(7-amino-6-hydroxyindán-1-yl)etyl]butyramidu a metylesteru kyseliny ortomravčej získa titulná zlúčenina (výťažok 90 %), t. t. 65 až 68 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,67 až 1,80 (2H, m), 1,80 až 2,12 (3H, m), 2,22 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,33 až 2,53 (1H, m), 2,80 až 3,20 (3H, m), 3,50 až 3,73 (2H, m), 6,90 (1H, br s), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,08 (1H, s). Pre C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 70,56 % C, 7,40

% H, 10,29 % N, nájdené: 70,84 % C, 7,30 % H, 10,45 % N.

## Príklad 28

N-[2-(5-bróm-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyrán-9-yl)etyl]propionamid

Roztok N-[2-(5-bróm-6-(2-propinyl)oxyindán-1-yl)etyl]propionamidu (2,9 g, 8,4 mmólu) v brómbenzéne (30 ml) sa mieša 18 hodín v zatavenej skúmavke pri 200 °C. Reakčná zmes sa ochladí a rozpúšťadlo sa potom za zníženého tlaku oddestiluje. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia etylacetátom). Získa sa 2,5 g (výťažok 85 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 110 až 111 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,50 až 2,50 (5H, m), 2,60 až 3,10 (3H, m), 3,15 až 3,25 (1H, m), 3,32 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,80 až 4,90 (2H, m), 5,40 (1H, br s), 5,88 (1H, dt, J = 10,0 a 3,8 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 1,6 a 9,8 Hz), 7,18 (1H, s). Pre C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub> vypočítané: 58,30 % C, 5,76 % H, 4,00 % N, 22,81 % Br, nájdené: 58,17 % C, 5,54 % H, 3,98 % N, 22,65 % Br.

## Príklad 29

N-[2-(5-Bróm-1,2,3,7,8,9-hexahydrocyklopenta[f][1]benzopyrán-9-yl)etyl]propionamid

K roztoku N-[2-(5-bróm-3,7,8,9-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyrán-9-yl)etyl]propionamidu (1,2 g, 3,4 mmólu) v etanole (10 ml) sa pridá 5 % paládium na uhlí (120 mg, 50 % vody). Zmes sa mieša 1 hodinu pod atmosférou vodíka pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa sfiltruje. Filtrát sa zahustí za zníženého tlaku. Koncentrát sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia etylacetátom). Získa sa 327 mg (výťažok 27 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 114 až 116 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,14 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,50 až 2,30 (7H, m), 2,60 až 3,20 (6H, m), 3,30 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,10 až 4,22 (1H, m), 4,30 až 4,42 (1H, m), 5,40 (1H, br s), 7,22 (1H, s). Pre C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>2</sub> vypočítané: 57,96 % C, 6,29 % H, 3,98 % N, 22,68 % Br, nájdené: 57,84 % C, 6,20 % H, 4,01 % N, 22,42 % Br.

## Príklad 30

N-[2-(2,3,4,5,6,7-Hexahydrocyklopenta[f][1]benzopyrán-9-yl)etyl]propionamid

K roztoku N-[2-(5-bróm-2,3,4,5,6,7-tetrahydrocyklopenta[f][1]benzopyrán-9-yl)etyl]propionamidu (200 mg, 0,6 mmólu) v etanole (5 ml) sa pridá 5 % paládium na uhlí (200 mg, 50 % vody). Zmes sa mieša tri hodiny pri teplote miestnosti pod atmosférou vodíka. Reakčná zmes sa sfiltruje. Filtrát sa zahustí za zníženého tlaku. Koncentrát sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu. Získa sa 130 mg (výťažok 85 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 85 až 88 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,16 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,80 až 2,10 (6H, m), 2,15 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,60 až 3,50 (7H, m), 4,00 až 4,30 (2H, m), 5,35 (1 H, br s), 6,63 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,2 Hz). Pre C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> vypočítané: 74,69 % C, 8,48 % H, 5,12 % N, nájdené: 74,56 % C, 8,25 % H, 5,16 % N.

## Príklad 31

N-[2-(4-Bróm-2,2-dimetyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid

Roztok N-[2-(5-bróm-6-hydroxy-7-(2-metyl-2-propenyl)indán-1-yl)etyl]propionamidu (2,4 mg, 6,5 mmólu) v metylénchloride (40 ml) sa ochladí ľadom. K tomuto roztoku

sa prikvapká postupne komplex fluoridu boritého s dietyléterom (4,0 ml, 32,5 mmól). Reakčná zmes sa mieša 3 hodiny za chladenia ľadom. Potom sa vleje do zmesi ľadu s vodou a organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Roztok extraktu sa premyje vodou a nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného, vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom. Získa sa 2,1 g (výťažok 89 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 98 až 101 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,15 (3H, t,  $J = 7,5$  Hz), 1,48 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,76 až 2,02 (2H, m), 2,19 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 2,25 až 2,38 (1H, m), 2,62 až 3,16 (6H, m), 3,32 (2H, q,  $J = 5,3$  Hz), 5,41 (1H, br s), 7,11 (1H, s). Pre  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2$  vypočítané: 59,02 % C, 6,60 % H, 3,82 % N, 21,81 % Br, nájdené: 58,94 % C, 6,48 % H, 3,98 % N, 21,97 % Br.

## Príklad 32

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 35 sa z N-[2-(4-bróm-2,2-dimetyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etyl]propionamidu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 76 %), t. t. 69 až 72 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,14 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,60 až 2,10 (2H, m), 2,13 (2H, q,  $J = 7,5$  Hz), 2,24 až 2,40 (1H, m), 2,60 až 3,20 (6H, s), 3,35 (2H, q,  $J = 5,3$  Hz), 5,39 (1H, br s), 6,55 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz). Pre  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$  vypočítané: 75,22 % C, 8,77 % H, 4,87 % N, nájdené: 74,98 % C, 8,74 % H, 4,96 % N.

## Príklad 33

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 31 sa z N-[2-(5-bróm-6-hydroxy-7-allylindán-1-yl)etyl]propionamidu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 65 %), t. t. 131 až 133 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,15 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 1,46 až 2,40 (9H, m), 2,60 až 3,40 (7H, m), 4,90 až 5,03 (1H, m), 5,42 (1H, br s), 7,11 (1H, s). Pre  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}_2$  vypočítané: 57,96 % C, 6,29 % H, 3,98 % N, 22,68 % Br, nájdené: 58,08 % C, 6,28 % H, 4,07 % N, 22,80 % Br.

## Príklad 34

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

Roztok N-[2-(5-bróm-6-hydroxy-7-(2-metyl-2-propenyl)indán-1-yl)etyl]propionamidu (550 mg, 1,5 mmól) v dichlórmetáne (5 ml) sa ochladí ľadom. K tomuto roztoku sa pridá trietylamin (0,2 ml, 1,5 mmól) a m-chlórperbenzová kyselina (1,0 g, 4,1 mmól). Zmes sa mieša dve hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa vleje do vodného roztoku tiosíranu sodného. Organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Roztok extraktu sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou a nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu sodného, potom sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestiluje. Zvyšok sa rozpustí v dichlórmetáne. K tomuto roztoku sa pridá trietylamin (1 ml) a zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa za zníženého tlaku oddestiluje. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou chloroformu s metanolom v pomere 10 : 1). Získa sa 420 mg (výťažok 73 %) titulnej zlúčeniny

vo forme olejovitého produktu. NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,00 až 1,20 (3H, m), 1,50 až 2,40 (10H, m), 2,60 až 3,81 (9H, m), 5,50 (1H, br s), 7,11 (1H, s). Pre  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BrNO}_3 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$  vypočítané: 55,25 % C, 6,44 % H, 3,58 % N, 20,42 % Br, nájdené: 55,58 % C, 6,48 % H, 3,58 % N, 20,28 % Br.

## Príklad 35

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v referenčnom príklade 35 sa z N-[2-(4-bróm-2-metyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etyl]propionamidu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 76 %), t. t. 68 až 72 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,14 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,43 (1, 2H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,50 (1,8 H, d,  $J = 6,2$  Hz), 1,60 až 2,40 (6H, m), 2,60 až 3,40 (7H, m), 4,80 až 5,00 (1H, m), 5,30 až 5,45 (1H, m), 6,58 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz). Pre  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  vypočítané: 74,69 % C, 8,48 % H, 5,12 % N, nájdené: 74,62 % C, 8,55 % H, 5,24 % N.

## Príklad 36

N-[2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxazín-9-yl)etyl]propionamid

Hydrochlorid 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (372,0 mg, 1,9 mmól) a monohydrát 1-hydroxybenzotriazolu (257 mg, 1,9 mmól) sa suspendujú v N,N-dimetylformamide (2,5 ml). K suspenzii sa za chladenia ľadom pridá kyselina propionová (0,11 ml, 1,4 mmól). Táto reakčná zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote miestnosti. Potom sa opäť ochladí ľadom. K reakčnej zmesi sa po kvapkách pridá roztok 9-(2-aminoetyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazín-2(3H)-ónu (300 mg, 1,3 mmól) v N,N-dimetylformamide (1,5 ml). Zmes sa mieša jednu hodinu za chladenia ľadom. Reakčná zmes sa vleje do vody a organický materiál sa extrahuje etylacetátom. Roztok extraktu sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestiluje. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélu (elúcia zmesou chloroformu s metanolom v pomere 10 : 1). Získa sa 253,0 mg (výťažok 88 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 216 až 219 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s metanolom). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,18 (3H, d,  $J = 7,5$  Hz), 1,50 až 2,00 (3H, m), 2,10 až 2,30 (3H, m), 2,70 až 3,10 (2H, m), 3,30 až 3,50 (3H, m), 4,59 (2H, s), 5,97 (1H, br s), 6,81 (2H, s), 9,77 (1 H, br s).

## Príklad 37

N-[2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxazín-9-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 36 sa z 9-(2-aminoetyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazín-2(3H)-ónu a kyseliny maslovej vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 64 %), t. t. 209 až 212 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,95 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,50 až 2,00 (5H, m), 2,10 až 2,30 (3H, m), 2,70 až 3,10 (2H, m), 3,20 až 3,50 (3H, m), 4,58 (2H, s), 5,93 (1 H, br s), 6,80 (2H, s), 9,72 (1 H, br s).

## Príklad 38

N-[2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazín-9-yl)etyl]propionamid

Roztok 9-(2-aminoetyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazín-2(3H)-ónu (1,2 g, 5,3 mmól) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa ochladí ľadom. K tomuto roztoku sa pridá hydroxylitán litný (0,8 g, 21,4 mmól). Zmes sa zahrieva 18 hodín pod spätným chladičom v atmosfére argónu. Re-

akčná zmes sa ochladí, pridá sa k nej voda (0,8 ml), 15 % vodný roztok hydroxidu sodného (0,8 ml) a voda. Zmes sa potom mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Nerozpustné podiely sa odfiltrujú a filtrát sa za zníženého tlaku zahustí. Potom sa v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 36 z takto získaného N-[2-(1,2,3,7,8,9-hexahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazín-9-yl)etylamínu a kyseliny propionovej vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 250 mg, 51 %, t. t. 80 až 83 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,11 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,50 až 2,30 (6H, m), 2,60 až 3,20 (3H, m), 3,32 (2H, q, J = 6,7 Hz), 3,43 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,85 (1 H, br s), 4,20 (2H, t, J = 4,4 Hz), 5,84 (1 H, br s), 6,50 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz).

## Príklad 39

N-[2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazín-9-yl)etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 38 sa z 9-(2-aminoetyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazín-2(3H)-ónu a kyseliny maslovej vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 61 %), t. t. 115 až 118 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 2,30 (8H, m), 2,60 až 3,20 (3H, m), 3,32 (2H, q, J = 6,7 Hz), 3,45 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,80 (1 H, br s), 4,22 (2H, t, J = 4,4 Hz), 5,54 (1 H, br s), 6,52 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 6,63 (1 H, d, J = 8,0 Hz).

## Príklad 40

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

K roztoku N-[2-(1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxy-4-(2-hydroxyetyl)indol-3-yl)etyl]propionamidu (0,8 g, 2,61 mmólu) v pyridíne (10 ml) sa pridá metánsulfonfylchlorid (0,2 ml, 2,61 mmólu) pri teplote okolo 10 °C. Táto zmes sa mieša 20 minút, pričom sa teplota udržiava medzi -10 a 5 °C. K tejto zmesi sa pridá ďalší metánsulfonfylchlorid (0,1 ml, 1,3 mmólu) a zmes sa mieša ďalších 15 minút pri rovnakej teplote. Zmes sa zriedi etylacetátom (10 ml). Pomaly sa pridá nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanusodného (10 ml) a zmes sa mieša 30 minút pri teplote miestnosti. Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom. Spojená organická vrstva sa premyje 2N kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a odparí. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélú (elúcia zmesou chloroformu s metanolom v pomere 9 : 1). Získa sa 0,25 g (výťažok 33 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 139 až 141 °C (rekryštalizovaná z etylacetátu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,15 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,62 až 2,11 (2H, m), 2,19 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,01 až 3,50 (5H, m), 3,70 až 3,95 (1H, m), 4,07 až 4,30 (1H, m), 4,48 až 4,71 (2H, m), 5,70 (1 H, br s), 6,63 až 6,65 (1 H, d x 2, J = 8,4 Hz), 6,92 a 7,87 (1H, d x 2, J = 8,4 Hz), 8,43 a 8,80 (1H, s x 2). Pre C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> vypočítané: 66,65 % C, 6,99 % H, 9,72 % N, nájdené: 66,43 % C, 7,01 % H, 9,73 % N.

## Príklad 41

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

1. K roztoku N-[2-(6-formyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)etyl]propionamidu (0,18 g, 0,62 mmólu) v etanole (5 ml) sa pridá nasýtený etanolický roztok kyseliny chlorovodíkovej (15 ml). Táto zmes sa mieša 1,5 hodiny pri 80 °C. Potom sa ochladí. Rozpúšťadlo sa vákuovo odstráni. Získa sa tak titulná zlúčenina ako amorfný produkt. NMR spektrum (d<sub>6</sub>-DMSO, δ): 1,01 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,54 až

1,76 (1H, m), 1,88 až 2,10 (1H, m), 2,08 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,00 až 3,95 (7H, m), 4,61 (2H, q, J = 8,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,98 (1 H, br s), 11,23 (1 H, br s), skryté (1 H).

2. Tento hydrochlorid sa pridá k nasýtenému roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Výsledná voľná zásada sa extrahuje 10 % metanolom v chloroforme. Extrakt sa premyje soľným roztokom a vodou, vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa vyčistí chromatograficky na kolóne silikagélú (elúcia zmesou chloroformu s metanolom v pomere 9 : 1). Rekryštalizáciou sa získa 97 mg (výťažok 60 %) titulnej zlúčeniny, t. t. 96 až 98 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,12 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,70 až 2,06 (2H, m), 2,15 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,99 až 3,50 (6H, m), 3,68 (1H, t, J = 8,3 Hz), 4,40 až 4,63 (2H, m), 5,86 (1H, br s), 6,44 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,2 Hz). Pre C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> vypočítané: 69,20 % C, 7,74 % H, 10,76 % N, nájdené: 68,80 % C, 7,48 % H, 10,73 % N.

## Príklad 42

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 40 sa z N-[2-(1-formyl-2,3-dihydro-5-hydroxy-4-(2-hydroxyetyl)indol-3-yl)etyl]butyramidu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 55 %) ako amorfný produkt. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,30 až 1,80 (4H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,82 až 3,60 (5H, m), 3,80 až 4,26 (2H, m), 4,40 až 4,60 (2H, m), 5,57 (1H, br s), 6,61 až 6,63 (1 H, d x 2, J = 8,3 Hz), 6,92 a 7,96 (1 H, d x 2, J = 8,3 Hz), 8,40 a 8,78 (1 H, s x 2).

## Príklad 43

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 41 sa z N-[2-(6-formyl-1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]indol-8-yl)etyl]butyramidu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 64 %) ako amorfný produkt. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,50 až 1,90 (4H, m), 2,13 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,00 až 3,50 (6H, m), 3,67 (1 H, m), 4,40 až 4,60 (2H, m), 6,00 (1 H, br s), 6,47 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), skryté (1H).

## Príklad 44

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 14 sa z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etylamínu a acetylchloridu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 69 %), t. t. 150 až 153 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,78 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,42 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,53 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,70 (2H, s), 4,63 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,41 (1H, br s), 6,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,26 až 7,59 (5H, m).

## Príklad 45

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

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 1 sa z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etylamínu a anhydridu kyseliny propionovej vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 67 %), t. t. 166 až 168 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,02 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,01 (2H, q,

J = 7,7 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,44 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,54 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,70 (2H, s), 4,63 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,40 (1H, br s), 6,70 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 až 7,50 (5H, m).

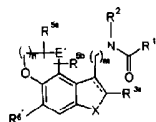
## Príklad 46

N-[2-(7-Fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)-etyl]butyramid

V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 14 sa z hydrochloridu 2-(1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etylaminu a butyrylchloridu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 71 %), t.t. 172 až 175 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s hexánom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40 až 1,62 (2H, m), 1,95 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,44 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,54 (2H, t, J = 8,8 Hz), 3,70 (2H, s), 4,63 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,41 (1H, br s), 6,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,26 až 7,50 (5H, m).

Chemické štruktúry zlúčenín, ktoré sa získali v príkladoch 19 až 46 sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2

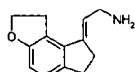


pr. č.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3a</sup>	R <sup>3b</sup>	R <sup>4</sup>	X	E'	m	n	optická rotácia
19	Et	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
20	Et	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
21	Et	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> O	2	0	-
22	Pr	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> O	2	0	-
23	Et	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> O	2	1	-
24	Pr	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> O	2	1	-
25	Me	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	CH=N	2	0	-
26	Et	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	CH=N	2	0	-
27	Pr	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	CH=N	2	0	-
28	Et	H	H	H	H	Br CH <sub>2</sub>	CH=CH	2	1	-
29	Et	H	H	H	H	Br CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	1	-
30	Et	H	H	H	H	H CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	1	-
31	Et	H	H	Me	Me	Br CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
32	Et	H	H	Me	Me	H CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
33	Et	H	H	Me	H	Br CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
34	Et	H	H	Me	CH <sub>2</sub> OH	Br CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
35	Et	H	H	Me	H	H CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
36	Et	H	H	H	H	H CH <sub>2</sub>	CONH	2	1	-
37	Pr	H	H	H	H	H CH <sub>2</sub>	CONH	2	1	-
38	Et	H	H	H	H	H CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	2	1	-
39	Pr	H	H	H	H	H CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> NH	2	1	-
40	Et	H	H	H	H	NCHO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
41	Et	H	H	H	H	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
42	Pr	H	H	H	H	NCHO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
43	Pr	H	H	H	H	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	-
44	Me	H	Ph	H	H	H CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	=
45	Et	H	Ph	H	H	H CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	=
46	Pr	H	Ph	H	H	H CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2	0	=

Me: metylová skupina  
Et: etylová skupina  
Pr: propylová skupina  
Ph: fenyllová skupina

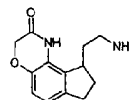
## Príklad 47

(E)-2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-ylidén)etylamin



V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 27 sa z (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-ylidén)acetonitrilu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 65 %) ako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,61 až 2,78 (2H, m), 2,80 až 2,94 (2H, m), 3,20 až 3,38 (4H, m), 4,56 (2H, t, J = 8,8 Hz), 5,83 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,1 Hz).

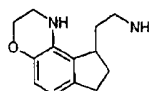
## Príklad 48



(E)-(1,2,3,7,8,9-Hexahydro-2-oxoindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-ylidén)acetonitril (3,0 g, 13,3 mmólu) a Raneyov nikol (14,0 g) sa suspendujú v nasýtenom etanolicom roztoku amoniaku (300 ml). Suspenzia sa mieša 6 hodín pri 40 °C v atmosfére vodíka (0,5 MPa). Reakčná zmes sa ochladí a Raneyov nikol sa odfiltruje. Z filtrátu sa za zníženého tlaku oddestiluje rozpúšťadlo. Zostane olejovitý zvyšok. Tento zvyšok sa vleje do 2N kyseliny chlorovodíkovej, premyje sa etylacetátom, pH vodnej vrstvy sa 4N vodným roztokom hydroxidu sodného upraví na hodnotu 10 a organický materiál sa z vodnej vrstvy extrahuje zmesou rozpúšťadiel chloroform/metanol (v pomere 10 : 1). Roztok extraktu sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa potom oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom. Získa sa titulná zlúčenina. Výťažok bol 1,9 g (62 %), t. t. 128 až 134 °C (rekryštalizovaná zo zmesi etylacetátu s izopropyléterom). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,40 až 1,90 (6H, m), 2,20 až 2,50 (2H, m), 2,70 (1H, dd, J = 8,0 a 15,4 Hz), 2,90 až 3,00 (2H, m), 3,40 (1H, q, J = 7,9 Hz), 4,44 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,58 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,0 Hz).

## Príklad 49

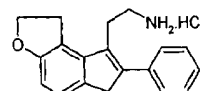
2-(1,2,3,7,8,9-Hexahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-9-yl)-etylamin



V podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 38 sa z 9-(2-aminoetyl)-1,7,8,9-tetrahydroindeno[5,4-b][1,4]oxazin-2(3H)-ónu vyrobí titulná zlúčenina (výťažok 80 %) ako olejovitý produkt. NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 1,30 až 3,20 (12H, m), 3,41 (2H, m), 4,20 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz).

## Príklad 50

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



Zmes (E)-(1,6,7,8-tetrahydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furán-8-ylidén)acetonitrilu a (1,6-dihydro-7-fenyl-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)acetonitrilu (0,815 g, 2,98 mmólu) sa hydrogenuje (0,5 MPa) na Raneyovom kobalte (2,8 g) v nasýtenom etanolicom roztoku amoniaku (250 ml) pri teplote miestnosti 6 hodín. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa zahusť. Zvyšok sa zriedi vodou a extrahuje sa 10 % metanolu v chloroforme. Extrakt sa premyje soľným roztokom

kom a vodou a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v nasýtenom etanolicom roztoku chlorovodíka (20 ml) a mieša sa jednu hodinu pri 80 °C. Po ochladení sa rozpúšťadlo odparí. Zvyšok sa prekryštalizuje z etanolu. Získa sa titulná zlúčenina. Výťažok 390 mg (42 %), t. t. 165 až 168 °C (rekryštalizovaná z etanolu). NMR spektrum (CDCl<sub>3</sub>, δ): 2,87 až 3,14 (4H, m), 3,51 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,72 (2H, s), 4,58 (2H, t, J = 8,4 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,30 až 7,58 (5H, m), 8,33(1 H, br s).

#### Príklad úpravy 1

1. zlúčenina získaná v príklade 1	10,0 g
2. laktóza	60,0 g
3. kukuričný škrob	35,0 g
4. želatína	3,0 g
5. stearát horečnatý	2,0 g

Zmes, ktorá pozostáva z 10,0 g zlúčeniny získanej v príklade 1, 60,0 g laktózy a 35,0 g kukuričného škrobu, sa granuluje s 30 ml vodného 10 % (hmotn.) roztoku želatíny (3,0 g želatíny) preosiatim sitom s veľkosti ôk 1 mm, potom sa vysuší a opäť sa preoseje. Výsledné granuly sa zmiešajú s 2,0 g stearátu horečnatého a potom sa z nich vyrobia tablety. Výsledné jadro tablet sa potiahne cukrovým potahom vodnej suspenzie, ktorá obsahuje sacharózu, oxid titaničitý, talok a arabskú gumu. Takto potiahnuté tablety sa potiahnu glazúrou včelieho vosku. Týmto spôsobom sa získalo 1000 tablet potiahnutých cukrom.

#### Príklad úpravy 2

1. zlúčenina získaná v príklade 1	10,0 g
2. laktóza	70,0 g
3. kukuričný škrob	50,0 g
4. rozpustný škrob	7,0 g
5. stearát horečnatý	3,0 g

10,0 g zlúčeniny získanej v príklade 1 a 3,0 g stearátu horečnatého sa granuluje so 70 ml vodného roztoku rozpustného škrobu (7,0 g rozpustného škrobu), potom sa vysuší a zmieša sa so 70,0 g laktózy a 50,0 g kukuričného škrobu. Z tejto zmesi sa vyrobilo 1000 tablet.

#### Príklad úpravy 3

1. zlúčenina získaná v príklade 1	1,0 g
2. laktóza	60,0 g
3. kukuričný škrob	35,0 g
4. želatína	3,0 g
5. stearát horečnatý	2,0 g

Zmes, ktorá pozostáva z 1,0 g zlúčeniny získanej v príklade 1, 60,0 g laktózy a 35,0 g kukuričného škrobu, sa granuluje s 30 ml vodného 10 % (hmotn.) roztoku želatíny (3,0 g želatíny) preosiatim sitom s veľkosti ôk 1 mm, potom sa vysuší a opäť sa preoseje. Výsledné granuly sa zmiešajú s 2,0 g stearátu horečnatého a potom sa z nich vyrobia tablety. Výsledné jadro tablet sa potiahne cukrovým potahom vodnej suspenzie, ktorá obsahuje sacharózu, oxid titaničitý, talok a arabskú gumu. Takto potiahnuté tablety sa potiahnu glazúrou včelieho vosku. Týmto spôsobom sa získalo 1000 tablet potiahnutých cukrom.

#### Pokusný príklad 12

##### Inhibícia nadviazania 2-[<sup>125</sup>I]jódmelatoninu

Predné mozgy 7-dňových kurenec (biele leghornky) sa homogenizujú s ľadom schladeným testovacím tlmivým roztokom (50 mM Tris-HCl, pH 7,7, pri 25 °C) a homoge-

nát sa odstreduje 10 minút pri 4 °C pri 44 000 x g. Peleta sa jedenkrát premyje rovnakým tlmivým roztokom a skladuje sa pri -30 °C až do použitia. Na test sa peleta zmrazeného tkaniva nechá roztopiť a homogenizuje sa s tlmivým roztokom tak, aby sa pripravila koncentrácia proteínu 0,3 až 0,4 mg/ml. Podiel 0,4 ml tohto homogenátu sa inkubuje s testovanou zlúčeninou a 80 pM 2-[<sup>125</sup>I]jódmelatoninu v celkovom objeme 0,5 ml 90 minút pri 25 °C. Reakcia sa ukončí pridaním 3 ml ľadom ochladeného testovacieho tlmivého roztoku. Bezprostredne nasledujúce vákuová filtrácia na papieri Whatman GF/B, ktorý sa ďalej dvakrát premyje 3 ml ľadom ochladeného testovacieho tlmivého roztoku. Gama-počítačom sa stanoví rádioaktivita na filtri. Špecifické nadviazanie sa vypočítalo odčítaním nešpecifického nadviazania, ktoré sa stanovilo v prítomnosti 10<sup>-5</sup> M melatoninu. Log-probit analýzou sa stanovila koncentrácia 50 % inhibície (IC<sub>50</sub>). Výsledky sú uvedené v tabuľke 3.

#### Tabuľka 3

##### Inhibícia aktivity nadviazania 2-[<sup>125</sup>I]jódmelatoninu

Zlúčenina z príkladu č.	IC <sub>50</sub> (nM)
1	0,28
2	0,13
3	0,46
4	0,13
5	0,082
7	0,46
8	0,22
11	0,048
13	0,12
14	0,24
15	0,1
16	0,095

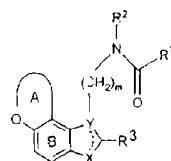
Z výsledkov v uvedenej tabuľke 3 je vidieť, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu má vynikajúcu agonistickú aktivitu na melatonínový receptor.

#### Priemyselná využiteľnosť

Ako sa podrobne opisalo a konkrétne preukázalo, zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu alebo jej soľ má vynikajúcu väzbovú afinitu na melatonínový receptor. Predložený vynález teda poskytuje liečivá, ktoré sú klinicky užitočné na predchádzanie a liečenie rôznych porúch súvisiacich s melatonínovou aktivitou in vivo. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa predloženého vynálezu alebo jej soľ má ďalej vynikajúce vlastnosti in vivo a vynikajúcu rozpustnosť vo vode.

#### PATENTOVÉ NÁROKY

##### 1. Zlúčenina všeobecného vzorca



v ktorom R<sup>1</sup> znamená

i) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka,



ktoré môžu byť substituované 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny,

ii) aminovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 alebo 2 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka a arylovej skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka, každá z nich môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny, alebo

iii) 5- až 14-článkovú heterocyklickú skupinu, ktorá vedľa atómov uhlíka obsahuje 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, pričom táto skupina môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, alkinylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, aralkylovej skupiny so 7 až 11 atómami uhlíka, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aryloxyskupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, formylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, karboxylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aralkyloxy(so 7 až 11 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, oxoskupiny, amidínovej skupiny, imínovej skupiny, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, 3- až 6-článkovej cyklickej aminovej skupiny, alkylendioxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, hydroxylovej skupiny, nitroskupiny, kyanovej skupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfinovej skupiny, fosfónovej skupiny, sulfamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 ató-

mami uhlíka)tioskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)tioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)-sulfinylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfinylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfonylovej skupiny a aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfonylovej skupiny.

R<sup>2</sup> znamená i) atóm vodíka alebo ii) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, ktoré môžu byť substituované 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny.

R<sup>3</sup> znamená i) atóm halogénu, ii) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, ktoré môžu byť substituované 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny, alebo iii) 5- až 14-článkovú heterocyklickú skupinu, ktorá vedľa atómov uhlíka obsahuje 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, pričom táto skupina môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, alkinylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, aralkylovej skupiny so 7 až 11 atómami uhlíka, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aryloxyskupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, formylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, karboxylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aralkyloxy(so 7 až 11 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, oxoskupiny, amidínovej skupiny, imínovej skupiny, aminoskupiny,

monoalkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, 3- až 6-článkové cyklické aminové skupiny, alkylán-dioxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, hydroxylovej skupiny, nitroskupiny, kyanovej skupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfinovej skupiny, fosfónovej skupiny, sulfamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)tioskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)tioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfinylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfinylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfonylovej skupiny a aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfonylovej skupiny.

X znamená skupinu  $\text{CHR}^4$ ,  $\text{NR}^4$ , atóm kyslíka alebo atóm síry, kde  $\text{R}^4$  znamená i) atóm vodíka alebo ii) alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, ktoré môžu byť substituované 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylamínovej skupiny,

Y znamená atóm uhlíka, skupinu CH alebo atóm dusíka s tým, že ak X znamená skupinu  $\text{CH}_2$ , Y znamená atóm uhlíka alebo skupinu CH,

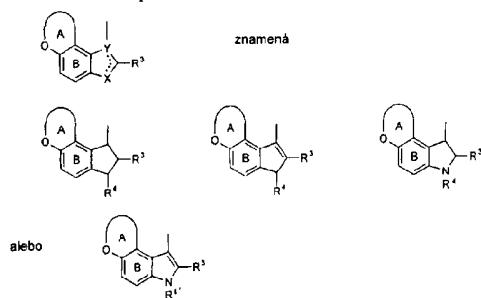
..... znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu, kruh A znamená 5- až 7-článkovú heterocyklickú skupinu, ktorá prípadne obsahuje, okrem atómov uhlíka a atómu kyslíka, 1 až 3 heteroatómy vybrané z atómu dusíka, atómu kyslíka a atómu síry, táto skupina môže byť substituovaná 1 až 4 substituentmi, ktoré sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z i) alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovej skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka, ktoré môžu byť substituované 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karbonylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylamínovej skupiny, ii) atómu halogénu, iii) alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, iv) aryloxyskupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, v) for-

mylovej skupiny, vi) alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, vii) aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, viii) formyloxyskupiny, ix) alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, x) aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, xi) karboxylovej skupiny, xii) alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, xiii) aralkyloxy(so 7 až 11 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, xiv) karbamoylovej skupiny, xv) prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, xvi) oxoskupiny, xvii) amidinovej skupiny, xviii) iminovej skupiny, xix) aminovej skupiny, xx) monoalkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, xxi) dialkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminovej skupiny, xxii) 3- až 6-článkové cyklickej aminovej skupiny, xxiii) alkyléndioxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, xxiv) hydroxylovej skupiny, xxv) nitroskupiny, xxvi) kyanovej skupiny, xxvii) merkaptoskupiny, xxviii) sulfoskupiny, xxix) sulfinovej skupiny, xxx) fosfónovej skupiny, xxxi) sulfamoylovej skupiny, xxxii) monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, xxxiii) dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylovej skupiny, xxxiv) alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)tioskupiny, xxxv) aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)tioskupiny, xxxvi) alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfinylovej skupiny, xxxvii) aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfinylovej skupiny, xxxviii) alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfonylovej skupiny a xxxix) aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfonylovej skupiny,

kruh B znamená benzénový kruh, ktorý môže byť substituovaný 1 alebo 2 substituentmi, ktoré sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z i) atómu halogénu, ii) alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovej skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka, ktoré môžu byť substituované 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karboxylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylamínovej skupiny, iii) aminovej skupiny, ktorá môže byť substituovaná 1 alebo 2 substituentmi, ktoré sú vybrané zo skupiny pozostávajúcej z alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, alkinylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka a arylovej skupiny so 6 až 14 atómami uhlíka, z ktorých každá môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karbonylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylamínovej skupiny, iv) aryloxyskupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, v) for-

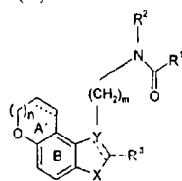
skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny, iv) alkanoylaminovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, v) alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorá pozostáva z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminovej skupiny, karbonylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminovej skupiny, alebo vi) alkyldioxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka a m znamená celé číslo 1 až 4 alebo jej soľ.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom



kde  $R^4$  znamená ako je uvedené pre  $R^4$  v nároku 1 a ďalšie symboly znamenajú ako je uvedené v nároku 1.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá znamená zlúčeninu všeobecného vzorca (II)



v ktorom kruh  $A'$  znamená ako je uvedené pre kruh  $A$  v nároku 1,  $n$  znamená číslo 0 až 2,

==== a ..... majú rovnaký alebo rozličný význam a každý z nich znamená jednoduchú alebo dvojité väzbu a ostatné symboly znamenajú ako je uvedené v nároku 1.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom  $R^1$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu so 6 až 14 atómami uhlíka, pričom každá skupina môže byť substituovaná s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoskupiny, karbonylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylové skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylové skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylové skupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylové skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbamoylové skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminoskupiny, alebo 5 alebo 6-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm dusíka, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z atómu halogénu, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovej skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, alkenylovej skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, aralylovej skupiny so 7 až 11 atómami uhlíka, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny, formylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, formyloxyskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonyloxyskupiny, karboxylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, aralyloxy(so 7 až 11 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, oxoskupiny, amidinoskupiny, iminoskupiny, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminoskupiny, dialkyl(s 1 až 4 atómami uhlíka)aminoskupiny, 3- až 6-členné cyklické aminoskupiny, alkylén(s 1 až 3 atómami uhlíka)dioxyskupiny, hydroxykupiny, nitroskupiny, kyanoskupiny, merkaptoskupiny, sulfoskupiny, sulfinoskupiny, fosfonoskupiny, sulfamoylskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfamoylskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)tioskupiny aryl(s 6 až 10 atómami uhlíka)tioskupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfinylové skupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfinylové skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)sulfonylové skupiny a aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)sulfonylové skupiny.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom  $R^1$  znamená prípadne halogénovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom  $R^2$  znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá môže byť substituovaná s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupiny,

monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoskupiny, karbonylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénované alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminoskupiny.

7. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom  $R^2$  znamená atóm vodíka.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom  $R^3$  znamená atóm vodíka alebo ako je uvedené v nároku 1 pre  $R^2$  pod ii).

9. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom  $R^3$  znamená atóm vodíka.

10. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom  $R^4$  znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá môže byť substituovaná s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z atómu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoskupiny, karbonylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénované alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminoskupiny.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom X znamená skupinu  $CHR^4$ .

12. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom X znamená skupinu  $CHR^4$  a  $\text{-----}$  znamená jednoduchú väzbu.

13. Zlúčenina podľa nároku 12, v ktorom X znamená skupinu  $CH_2$ .

14. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom X znamená skupinu  $NR^4$ .

15. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom Y znamená atóm uhlíka alebo skupinu  $CH$ .

16. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom Y znamená skupinu  $CH$ .

17. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom m znamená číslo 2.

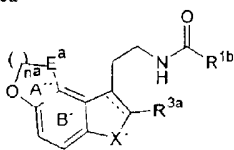
18. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom kruh A znamená tetrahydrofuránový kruh.

19. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom kruh A je nesubstituovaný.

20. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom kruh B je nesubstituovaný.

21. Zlúčenina podľa nároku 3, v ktorom n znamená číslo 0 alebo 1.

22. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je zlúčenina všeobecného vzorca



v ktorom  $R^{1b}$  znamená alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

$X'$  znamená skupinu  $CH_2$ , NH alebo NCHO,

$\text{-----}$  znamená jednoduchú alebo dvojitú väzbu,

$R^{3a}$  znamená atóm vodíka alebo fenylovú skupinu,

$E^a$  znamená skupinu  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $CH_2O$ ,  $CH=N$ , CONH alebo  $CH_2NH$ ,

$n^a$  znamená číslo 0 alebo 1,

kruh  $A''$  znamená 5- alebo 6-článkový heterocyklický kruh obsahujúci atóm kyslíka, ktorý môže byť substituovaný 1 alebo 2  $C_{1-6}$ alkylovými skupinami, prípadne substituovanými hydroxylovou skupinou, a

kruh B' znamená benzénový kruh, ktorý môže byť substituovaný atómom halogénu.

23. Zlúčenina podľa nároku 22, v ktorom  $\text{-----}$  znamená jednoduchú väzbu a  $X'$  znamená skupinu NH.

24. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je (S)-N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-in-deno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]propionamid.

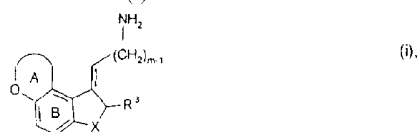
25. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)etyl]propionamid.

26. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-furo[3,2-e]-indol-8-yl)etyl]butyramid.

27. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]-furán-8-yl)etyl]propionamid.

28. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je N-[2-(7-fenyl-1,6-dihydro-2H-indeno[5,4-b]furán-8-yl)etyl]butyramid.

29. Spôsob výroby zlúčeniny podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že zreaguje zlúčenina všeobecného vzorca (i)



v ktorom všetky symboly znamenajú ako je uvedené v nároku 1, alebo všeobecného vzorca (ii)

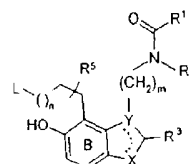


v ktorom všetky symboly znamenajú ako je uvedené v nároku 1, alebo jej soľ, so zlúčeninou všeobecného vzorca

$R^1COOH$ ,

v ktorom  $R^1$  znamená ako je uvedené v nároku 1, alebo jej soľou, alebo jej reaktívnym derivátom, a ak je to potrebné, výsledná zlúčenina sa podrobí redukcii a/alebo alkylácii.

30. Spôsob výroby zlúčeniny podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca

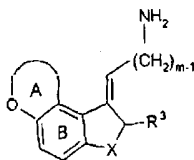


v ktorom  $R^5$  znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxylovú skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo aminoskupinu, pričom alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a aminoskupina môže byť substituovaná s 1 až 5 substituentmi vybranými zo skupiny pozostávajúcej z ató-

mu halogénu, nitroskupiny, kyanoskupiny, hydroxylovej skupiny, prípadne halogénovanej alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)aminoskupiny, karbonylovej skupiny, alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, alkoxy(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, karbamoylovej skupiny, monoalkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylskupiny, dialkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbamoylskupiny, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)karbonylovej skupiny, arylovej skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, aryl(so 6 až 10 atómami uhlíka)oxyskupiny a prípadne halogénovanej alkyl(s 1 až 6 atómami uhlíka)karbonylaminoskupiny.

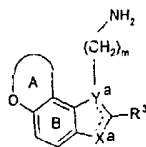
L znamená odchádzajúcu skupinu ako halogénu, alkylsulfonylovú skupinu, alkylsulfonyloxyskupinu, arylsulfonyloxyskupinu; a ostatné symboly znamenajú ako je uvedené v nároku 3, alebo jej soľ sa podrobí cyklizácii, a ak je to treba, výsledná zlúčenina sa podrobí redukcii.

31. Zlúčenina všeobecného vzorca



v ktorom symboly znamenajú ako je uvedené v nároku 1 alebo jej soľ.

32. Zlúčenina všeobecného vzorca



v ktorom  $X^a$  znamená skupinu  $CHR^{4a}$ ,  $NR^{4a}$ , atóm kyslíka alebo atóm síry, kde  $R^{4a}$  znamená ako je uvedené pre  $R^4$  v nároku 1,  $Y^a$  znamená atóm uhlíka, skupinu CH alebo atóm dusíka s tým, že ak  $X^a$  znamená skupinu NH alebo skupinu  $NCH_3$ ,  $Y^a$  znamená skupinu CH alebo atóm dusíka, a ďalšie symboly znamenajú ako je uvedené v nároku 1, alebo jej soľ.

33. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje zlúčeniny podľa nároku 1.

34. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 33, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že má väzbovú afinitu na melatonínový receptor.

35. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 34, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je regulačným činidlom srdcového rytmu.

36. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 34, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je regulačným činidlom rytmu spánok-bdenie.

37. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 34, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je regulačným činidlom syndrómu zmeny časového pásma.

38. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 34, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je terapeutickým činidlom na poruchy spánku.

39. Použitie zlúčeniny podľa nároku 1 na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie alebo predchádzanie ochorenia súvisiacich s pôsobením melatonínu pri cicavcoch.

40. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorou je N-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno-[5,4-b]furan-8-yl)etyl]acetamid.

41. Zlúčenina podľa nároku 31, ktorú je (E)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-ylidén)etylamin.

42. Zlúčenina podľa nároku 32, ktorou je 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2H-indeno[5,4-b]furan-8-yl)etylamin.

Koniec dokumentu