

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-129**
(22) Přihlášeno: **14.07.1997**
(30) Právo přednosti: **18.07.1996 US 1996/683687**
(40) Zveřejněno: **14.07.1999**
(Věstník č. 7/1999)
(47) Uděleno: **21.02.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **04.04.2007**
(Věstník č. 14/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/012143**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/003458**

(11) Číslo dokumentu:

297 803

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

<i>C07C 49/737</i>	(2006.01)
<i>C07C 49/755</i>	(2006.01)
<i>C07H 15/18</i>	(2006.01)
<i>C07C 69/007</i>	(2006.01)
<i>C07C 323/22</i>	(2006.01)
<i>C07C 323/52</i>	(2006.01)
<i>C07C 39/225</i>	(2006.01)
<i>C07F 7/18</i>	(2006.01)
<i>C07C 49/757</i>	(2006.01)
<i>C07C 205/45</i>	(2006.01)
<i>A61K 31/12</i>	(2006.01)
<i>A61K 31/215</i>	(2006.01)
<i>A61K 31/10</i>	(2006.01)
<i>A61P 35/00</i>	(2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

US 5563176; US 5439942; US 5523490; WO 91/04754.

MCMORRIS a d.: "(Hydroxymethyl)acylfulvene: An Illudin Derivative with Superior Antitumor Properties" J. NAT. PROD. vol.59(9)(1996); str.896-899, slouč. 7,8,9; MCMORRIS a d.: "Acylfulvenes, a new class of potent antitumor agents" EXPERIENTIA vol.52 (1)(1996), str.75-80, slouč. 11,9.

(73) Majitel patentu:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA, Oakland, CA, US

(72) Původce:

Mcmorris Trevor C., LaJolla, CA, US
Kelner Michael J., LaJolla, CA, US

(74) Zástupce:

JUDr. Zdeňka Korejzová, Spálená 29, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:

Analogy illudinu a farmaceutický prostředek

(57) Anotace:

Analogy illudinu jsou látky s protinádorovým účinkem, které je možno ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení, použít pro léčení zhoubných, zvláště pevných, nádorů.

CZ 297803 B6

Analogy illudinu a farmaceutický prostředek

Oblast techniky

5

Vynález se týká analogů illudinu s protinádorovým účinkem a farmaceutického prostředku s obsahem těchto látek.

10

Dosavadní stav techniky

Pokud jde o lidské zhoubné nádory, u nichž je možno chemoterapií převážně dosáhnout prodloužení života, blízcího se normální délce života, jde zvláště o Burkittův lymfom, akutní lymfocytární leukemii a Hodgkinovu chorobu a mimoto ještě o 10 až 15 dalších typů nádorů, uvedených souhrnně například v publikaci A. Golden a další, Eur. J. Cancer., 17, 129, 1981 tabulka 1. I když počet vyléčených je mírou úspěchů systémů pro vyhledávání protinádorových látek, účinných u člověka, představují uvedené typy nádorů stále ještě pouze malý zlomek různých typů nádorů a zejména je k dispozici poměrně malý počet chemických látek, které jsou skutečně vysoce účinné proti klinickým pevným nádorům. Z takových látek lze uvést cyklofosamid, adriamycin, 5-FU, hexamethylmelamin a podobně. Avšak u nemocných s celou řadou zhoubných nádorů stále přetrvává podstatné riziko relapsu a úmrtí.

25

Po relapsu je v některých případech možno u nemocných znovu dosáhnout remise při použití látek, jimiž byl nemocný léčen na začátku. Avšak obvykle je zapotřebí použít vyšších dávek těchto látek nebo je nutno použít ještě další látky, což prokazuje vznik alespoň částečné resistance proti použité chemické látce. V poslední době bylo prokázáno, že tato odolnost nádorových tkání proti chemickým látkám se může vyvinout současně proti několika látkám, včetně takových, které nemocnému ještě nebyly podávány. Tento vznik vícenásobné odolnosti (mdr) nádorů může být funkcí nádorové hmoty a je hlavní příčinou selhání léčby. Aby bylo možno překonat tuto odolnost, je zapotřebí použít vysoké dávky chemických látek, popřípadě spolu se zářením a s allogenní nebo autologní transplantací kostní dřeně. Při chemoterapii je možno použít vysoké dávky původní látky nebo látek nebo dalších látek. Vývoj nových látek, u nichž by nedocházelo ke zkřížené odolnosti s mdr fenotypu by mohl napomáhat a usnadnit léčení nemocných s takovými nádory.

35

V poslední době byla sledována in vitro protinádorová účinnost nové skupiny přírodních látek, označovaných illudiny, účinnost byla popsána v publikaci Kelner M. a další, Cancer Res., 27, 3186, 1987. Illudin M byl čištěn a podroben vyhodnocení v National Cancer Institut Division of Cancer Treatment, NCI DCT in vivo. Tato látka podstatně prodlužuje přežívání krys s Dunningovou leukemií, u pevných nádorů však má nízký terapeutický index. Vysoká toxicita illudinu až dosud bránila jakémukoliv používání při léčení lidských nádorů. V poslední době byla vyvinuta řada syntetických analogů illudinu se slibnou protinádorovou účinností, tyto látky byly popsány v US 5 439 936 a 5 523 490.

40

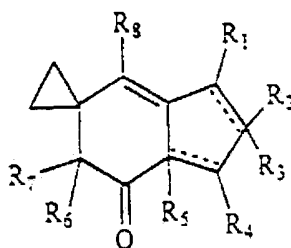
45

Je zřejmé, že přetrvává potřeba dalších chemoterapeutických látek, které by účinně vyvolávaly inhibici nádorového růstu, zvláště u pevných nádorů a měly by terapeutický index, dovolující jejich použití in vivo.

50

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří analogy illudinu obecného vzorce I



(I)

kde

- R_1 znamená $(CH_2)_n-X-Y$ nebo atom vodíku,
- 5 n znamená celé číslo 0 až 4,
- X znamená atom kyslíku, síry nebo dusíku a
- Y znamená $-CH_2OC(O)-$ alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 2 skupinami OH nebo 1 až 2 atomy halogenu ze skupiny chlor, brom, jod nebo fluor, zbytek sacharidu s výhodou monosacharidu a zvláště fruktózy $-CH_2C(O)-O-(CH_2)_2-O-C(O)CH_2SH$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2W$, kde
- 10 W znamená atom halogenu; $-alkyl-O-alkyl$ o 1 až 8 atomech uhlíku v alkylových částech, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, arylalkyl o 6 až 10 atomech uhlíku v arylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo $C(O)O-aryl$ o 6 až 10 atomech uhlíku v alkylové části nebo $C(O)O-aryl$ o 6 až 10 atomech uhlíku v arylové části, přičemž arylová skupina je popřípadě substituována 1 až 2 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, atom halogenu, dále může Y znamenat $CH_2CO_2-alkyl$ o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, CH_2CO_2H , $Si(alkyl)_3$ o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části, zbytek aminokyseliny, s výhodou alanyl nebo atom vodíku za předpokladu, že v případě, že Y znamená atom vodíku, pak n znamená celé číslo 2 až 4 nebo
- 15
- 20 X chybí a
- Y znamená CHO , NO_2 , $COOH$, OAc , alkenyl- CHO o 2 až 4 atomech uhlíku v alkenylové části, $CH(O-alkyl)_2$ o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku nebo aryl o 5 až 12 atomech uhlíku, popřípadě obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, síra nebo kyslík, který není součástí peroxidové skupiny, popřípadě je aryl substituován
- 25 1 až 2 alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, CHO , OH nebo atom halogenu,
- R_2 chybí nebo $R_1-C-C-R_2$ společně tvoří 5- až 7-členný kruh, popřípadě obsahující nejméně jeden, s výhodou 1 až 2 heteroatomy ze skupiny dusík, síra nebo neperoxidový kyslík a popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupinou
- 30 nebo atomem halogenu,
- R_3 znamená vodík nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
- R_4 znamená vodík, $SCH_2CO_2-alkyl$ o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, $O-aryl$ nebo $S-aryl$ vždy o 5 až 12 atomech uhlíku, případně aryl je popřípadě substituován atomem
- 35 halogenu, hydroxyskupinou nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku,
- R_5 znamená vodík nebo hydroxyskupinu nebo chybí,
- R_6 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík, a
- R_7 znamená OH nebo $Si(alkyl)_3$ s alkylovými částmi o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

R_6 a R_7 společně tvoří ethylendioxy skupinu,

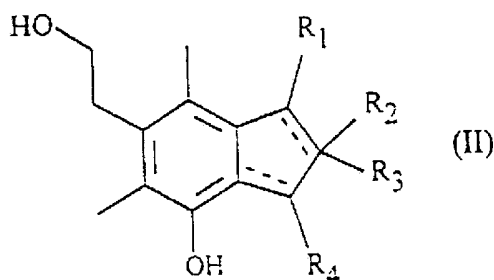
R_8 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo atomem halogenu,

přerušovaná čára je přítomna nebo chybí,

5 jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

V případě, že X chybí, znamená symbol n s výhodou celé číslo 2 až 4.

10 Součást podstaty vynálezu tvoří také sloučeniny obecného vzorce I, v němž je cyklopropylová skupina nahrazena skupinou $-(CH_2)_2OH$ a atom kyslíku karbonylové skupiny je nahrazen hydroxylovou skupinou, jde o sloučeniny obecného vzorce II



kde

R_1 až R_4 mají význam, uvedený ve vzorci I a

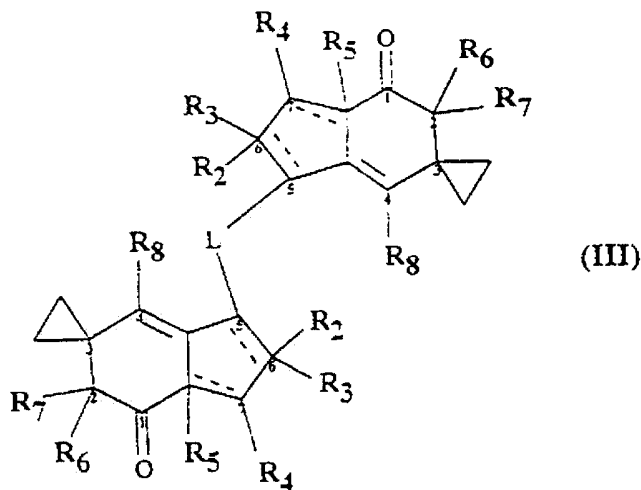
15 přerušované čáry jsou přítomny nebo chybí.

S výhodou však znamená R_1 alkyl-Z s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku, kde Z znamená hydroxyskupinou nebo atom halogenu nebo S-aryl o 5 až 12 atomech uhlíku, s výhodou S-fenyl, přičemž arylová skupina je popřípadě substituována 1 až 2 skupinami OH, atomy halogenu nebo

20 alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, R_2 chybí, R_3 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou methyl a R_4 znamená skupinu $-S-(CH_2)_n-COOH$, kde n znamená celé číslo 1 až 4 nebo R_4 znamená S-aryl, s výhodou S-fenyl, přičemž arylová skupina je popřípadě substituována 1 až 2 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, atom halogenu nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.

25

Součást podstaty vynálezu tvoří rovněž dimerní sloučeniny, v nichž monomerní analogy illudinu jsou stejné nebo odlišné, typicky je možno také dimery vyjádřit obecným vzorcem III



kde L znamená spojovací skupinu.

Skupina L může být například spojovací skupina na bázi alkylové skupiny nebo esterové skupiny. Jako příklady vhodných skupin tohoto typu je možno uvést $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, kde n znamená 1 až 8 a $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$. Odborník snadno navrhne i jiné spojovací skupiny. Přestože spojení je znázorněno v polohách 5 každého z analogů, je zřejmé, že analogy mohou být vázány i v jiných polohách, například na jakékoli kombinaci uhlíkových atomů v polohách 3, 5 nebo 7. V případě, že sloučeniny jsou spojeny v jiné poloze než v poloze 5, bude přítomen substituent R_1 , tak jak je uvedeno ve vzorci I. V případě, že sloučeniny jsou spojeny v poloze 3, nebude přítomna cyklopropylová skupina. V případě, že sloučeniny jsou spojeny v poloze 5, bude L s výhodou znamenat $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$.

Uvedené látky je možno použít jako antineoplastické látky, to znamená k inhibici růstu nádorových buněk in vitro nebo in vivo u savců, například u lidí nebo domácích zvířat a jsou zvláště účinné proti pevným nádorům a proti nádorům, odolným proti působení většího počtu chemických látek.

Sloučeniny podle vynálezu tedy poskytují možnost léčit zhoubné nádory in vitro nebo s výhodou in vivo tak, že se savcům, například člověku, podává množství sloučenin obecného vzorce I, vyvolávajících účinnou inhibici růstu nádorových buněk. Sloučeniny podle vynálezu jsou zvláště vhodné pro léčení pevných nádorů, jejich léčení je prozatím velmi obtížné a pro jejichž léčení je k dispozici malé množství látek. Jde například o epidermoidní a myeloidní nádory, akutní (AML) nebo chronické (CML) a také o nádory plic, vaječníků, mléčné žlázy a tlustého střeva. Sloučeniny podle vynálezu je možno použít také v případě nádorů endometria, močového měchýře, slinivky břišní, proti lymfomu, Hodgkinově nemoci, nádorům prostaty a varlat a proti sarkomům i proti nádorům centrálního nervového systému, například proti nádorům mozku, neuroblastomům a zhoubným nádorům krvetvorných buněk, jako u leukemie nebo lymfomu C-buněk, myelomu, leukemie/lymfomu T-buněk a leukemie/lymfomu z malých buněk. Tyto leukemie/lymfomy mohou být akutní (ALL) nebo chronické (CLL).

Sloučeniny podle vynálezu je také možno zacílit na nádor určitého typu tak, že se účinná látka naváže na reakční činidlo, schopné se vázat na nádorový antigen. Tento antigen může být uložen na nádoru nebo se může nacházet v oblasti, kde dochází k bujení nádorových buněk. Vhodnými reakčními činidly tohoto typu jsou například polyklonální a monoklonální protilátky. Komplex účinné látky a reakčního činidla může dle obsahovat spojovací řetězec pro vazbu účinné látky na reakční činidlo.

Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutické prostředky, například lékové formy s obsahem jednotlivé dávky, které obsahují účinné množství jedné nebo většího počtu účinných látek ze skupiny analogů alludinu spolu s farmaceutickým nosičem.

Pod pojmem „inhibice“ se v průběhu přihlášky rozumí snížení rychlosti růstu nádorových buněk ve srovnání s rychlostí, kterou by rostly bez léčení nebo zmenšení velikosti nádoru. Do tohoto pojmu je zahrnuto také úplné vymizení nádoru. To znamená, že účinné látky podle vynálezu mohou na nádorové buňky působit cytostaticky nebo cytotoxicky.

Účinné látky je možno podávat jakémukoliv savci s nádorem, citlivým na účinné látky, to znamená, že může běžet o pevný nádor nebo o populaci zhoubných buněk. Sloučeniny jsou účinné in vivo i na buněčné linie lidských nádorových buněk in vitro.

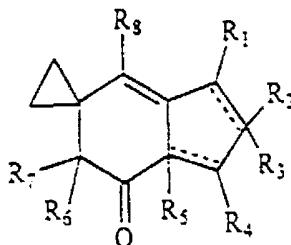
Přehled obrázků na výkresech

Na obr. 1 jsou znázorněny vzorce reprezentativních sloučenin podle vynálezu.

Na obr. 2A je schematicky znázorněna syntéza sloučeniny vzorce 33.

Na obr. 2B je schematicky znázorněna syntéza sloučeniny vzorce 35.

5 Vynález se tedy týká analogů illudinu obecného vzorce I



(I)

kde

- R_1 znamená $(CH_2)_n-(X)-(Y)$ nebo atom vodíku,
 n znamená celé číslo 0 až 4, s výhodou 2 až 4 v případě, že X chybí
- 10 X znamená atom kyslíku, síry nebo dusíku a
- Y znamená $CH_2OC(O)-$ alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 2 skupinami OH nebo 1 až 2 atomy halogenu ze skupiny chlor, brom, jod nebo fluor, zbytek sacharidu, s výhodou monosacharidu a zvláště fruktózy, $CH_2C(O)-O-(CH_2)_2-O-C(O)CH_2SH$, $(CH_2)_2-O-(CH_2)_2W$, kde W znamená atom halogenu, alkyl-O-alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku v alkylových částech, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, arylalkyl o 6 až 10 atomech uhlíku v arylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo $C(O)O-$ aryl o 6 až 10 atomech uhlíku v arylové části, přičemž arylová skupina je popřípadě substituována 1 až 2 substituenty ze skupiny hydroxyskupina, atom halogenu, alkyl nebo O-alkyl vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, dále může Y znamenat CH_2CO_2- alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, CH_2CO_2H , $Si(alkyl)_3$ o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části, zbytek aminokyseliny, s výhodou alanyl nebo atom vodíku za předpokladu, že v případě, že Y znamená atom vodíku, pak n znamená celé číslo 2 až 4 nebo
- X chybí a
- 25 Y znamená CHO, NO_2 , COOH, OAc, alkenyl-CHO o 2 až 4 atomech uhlíku v alkenylové části, $CH(O-alkyl)_2$ o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku nebo aryl o 5 až 12 atomech uhlíku, popřípadě obsahující 1 až 3 heteroatomy ze skupiny dusík, síra nebo kyslík, který není součástí peroxidové skupiny, popřípadě je aryl substituován 1 až 2 alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, CHO, OH nebo atomy halogenu,
- 30 R_2 chybí nebo $R_1-C-C-R_2$ společně tvoří 5- až 7-členný kruh, popřípadě obsahující nejméně jeden, s výhodou 1 až 2 heteroatomy ze skupiny dusík, síra nebo neperoxidový kyslík a popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, hydroxyskupinou nebo atomem halogenu,
- 35 R_3 znamená vodík nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
- R_4 znamená vodík, SCH_2CO_2- alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, O-aryl nebo S-aryl vždy o 5 až 12 atomech uhlíku, přičemž aryl je popřípadě substituován atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku,

R₅ znamená vodík nebo hydroxyskupinu nebo chybí,

R₆ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík, a

R₇ znamená OH nebo Si(alkyl)₃ s alkylovými částmi o 1 až 4 atomech uhlíku, nebo

R₆ a R₇ společně tvoří ethylendioxyskupinu,

5 R₈ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo atomem halogenu,

přerušovaná čára je přítomna nebo chybí,

za předpokladu, že v případě, že n=0, pak Y neznámá NO₂.

10 Podle dalšího výhodného provedení X chybí, n znamená celé číslo 2 až 4 a Y znamená OH nebo OAc.

Ve zvláště výhodném provedení znamená R₁ skupinu (CH₂)_n-X-Y, kde n = 1, X znamená O nebo S a Y znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 2 skupinami OH nebo 1 až 2 atomy halogenu nebo znamená Y -C(CH₃)₂O-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku
15 v alkylové části, R₂ a R₅ s výhodou chybí, R₃, R₆ a R₈ znamenají methylové skupiny, R₄ znamená atom vodíku a R₇ znamená skupinu OH.

Podle dalšího výhodného provedení tvoří R₆ a R₇ společně ethylendioxyskupinu, R₁ znamená atom vodíku, R₂ a R₅ chybí, R₃ a R₄ znamenají atomy vodíku a R₈ je methyl.

20

V dalším možném provedení znamená R₁ skupinu CH₂OH a R₇ znamená -OSi(alkyl)₃ o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylových částech.

25 Pod pojmem „alkyl“ se rozumí alkylové skupiny s uvedeným počtem atomů uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem.

Pod pojmem „sacharidy“ se rozumí monosacharidy o až 8 atomech uhlíku, s výhodou o až 6 atomech uhlíku a také disacharidy. Jde například o glukózu, fruktózu a ribózu a o deoxyanalogy těchto cukrů, například o deoxyribózu apod.

30

Sloučeniny, jejichž vzorce jsou znázorněny na obr. 1, jsou reprezentativními sloučeninami podle vynálezu.

35 Sloučeniny podle vynálezu je možno odvodit od illudinu S, to znamená 6-hydroxymethylacylfulvenu (HMAF, jde o sloučeninu vzorce I, v němž R₁ znamená CH₂OH, R₂ chybí, R₃ znamená methyl, R₄ je atom vodíku, R₅ chybí, R₆ znamená methyl, R₇ je hydroxyskupina a R₈ znamená methyl) a fulvenu (jde o sloučeninu vzorce I, v němž R₁ znamená atom vodíku, R₂ chybí R₃ je methyl, R₄ znamená atom vodíku, R₅ chybí, R₆ je methyl, R₇ znamená hydroxyskupinu a R₈ je methyl), syntéza těchto látek je známá a byla popsána například ve zveřejněných mezinárodních
40 patentových přihláškách WO 91/04754 a WO 94/18151.

Následující sloučeniny obecného vzorce I, v nichž X znamená S nebo O, je možno připravit přidáním příslušného reakčního činidla k okyselenému roztoku HMAF, není-li uvedeno jinak.

45 V případě, že Y znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, užije se alkylether. Například sloučeninu vzorce 16, v němž Y znamená ethyl, je možno připravit při použití ethyletheru. V případě, že Y znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, substituovaný 1 až 2 skupinami OH nebo 1 až 2 atomy halogenu, užije se příslušný alkohol nebo thiol, v případě potřeby halogenovaný. Například sloučeniny vzorců 19, 20 a 22, v nichž X znamená atom kyslíku a Y znamená 2,3-dihydroxypropyl,
50 2-bromethyl nebo 2-hydroxyethyl se připraví při použití glycerolu, 2-bromethanolu nebo ethylenglykolu. Sloučeniny, v nichž Y znamená CH₂OC(O)-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části se připraví reakcí sloučeniny, v nichž R₁ znamená (CH₂)_nOCH₂OH s alkyl-C(O)Cl o 1 až 4

atomech uhlíku v alkylové části v přítomnosti báze. Sloučeniny vzorce 53 vzniká jako vedlejší produkt při výrobě sloučeniny vzorce 20. V případě sloučeniny vzorce 32, v níž X znamená atom síry a Y znamená 2,3-dihydroxypropyl se jako reakční činidlo užije thioglycerol.

- 5 Příslušné sacharidy se užijí při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v němž Y znamená monosacharid. Například sloučeninu vzorce 18 je možno připravit při použití fruktózy.

V případě, že Y je $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{SH}$, to znamená v případě výroby sloučeniny vzorce 51 se užije jako reakční činidlo glykoldimerkaptoacetát.

10

V případě, že Y znamená $(\text{CH}_2)_2-(\text{O})-(\text{CH}_2)_2\text{W}$, kde Q znamená atom halogenu, je možno užít příslušný halogenovaný alkohol. Například sloučeninu vzorce 53 je možno připravit přidáním 2-bromethanolu.

15

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž Y znamená alkyl-O-alkyl s alkylovou částí o 1 až 8 atomech uhlíku s přímým řetězcem je možno připravit analogickým způsobem jako sloučeninu vzorce 53. V případě, že alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku má rozvětvený řetězec, je možno připravit požadovaný produkt přidáním příslušného alkanu k HMAF spolu s katalytickým množstvím oxychloridu fosforečného POCl_3 . Například sloučeninu vzorce 21, v němž Y znamená

20

2-methoxy-2-propyl je možno připravit přidáním 2-methoxypropenu k HMAF.

V případě, že Y znamená aryl o 6 až 10 atomech uhlíku nebo arylalkyl o 6 až 10 atomech uhlíku v arylové části a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, je možno uvedené látky připravit při použití thioaryl-nebo arylmerkaptanu jako reakčního činidla. Například sloučeninu vzorce 23, v němž Y znamená $(\text{C}_6\text{H}_4)\text{OH}$ je možno připravit při použití 4-hydroxythiofenolu. Sloučeninu vzorce 55 je možno získat jako vedlejší produkt při syntéze sloučeniny vzorce 23. Sloučenina vzorce 24 byla připravena přidáním benzylmerkaptanu k okyselenému roztoku HMAF. Sloučeninu vzorce 26, v níž X je atom síry a Y znamená zbytek 4-methylbenzenu, je možno připravit přidáním p-thiokresolu k okyselenému roztoku HMAF. Sloučenina vzorce 48, v níž Y znamená zbytek 4-methylbenzenu a R_4 je zbytek thiokresolu se získá jako vedlejší produkt v případě, že se při výrobě sloučeniny vzorce 26 užije omezené množství p-thiokresolu. Sloučeniny vzorce 49 a 50, kde $n = \text{O}$, $\text{X} = \text{S}$, Y znamená zbytek 4-methylbenzenu a R_4 znamená atom vodíku nebo zbytek thiokresolu se připraví přidáním p-thiokresolu k okyselenému roztoku acylfulvenu. Sloučeniny, v nichž Y znamená $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -aryl o 6 až 10 atomech uhlíku v arylové části je možno získat přidáním arylchlormravenčanu k bazickému roztoku HMAF. Například sloučeninu vzorce 27, v níž Y znamená zbytek fenylacetátu je možno připravit přidáním fenylchlormravenčanu a pyridinu k roztoku HMAF.

25

30

35

40

Sloučeniny, v nichž Y znamená CH_2CO_2 -alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části a $\text{X} = \text{S}$ je možno připravit přidáním příslušného thiolu ke kyselému roztoku HMAF. Například sloučenina vzorce 25, v níž Y znamená $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ a R_4 a R_5 znamenají atomy vodíku, byla připravena přidáním methylthioglykolátu ke kyselému roztoku HMAF v acetonu. Sloučeniny 30 a 31, v nichž Y znamená $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, R_4 znamená $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ a R_5 znamená H nebo OH se připravují přidáním methylthioglykolátu k neutrálnímu roztoku HMAF ve směsi acetonu a THF. Sloučenina 45 se vytváří jako vedlejší produkt.

45

Sloučeniny, v nichž Y znamená $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, je možno připravit hydrolyzou odpovídajících esterů. Například sloučenina vzorce 29 se získá jako vedlejší produkt při svrchu popsané výrobě sloučeniny vzorce 25. Do rozsahu vynálezu spadají také soli karboxylové skupiny s alkalickými kovy, kovy alkalických zemin a s aminy.

50

V případě, že Y znamená $\text{Si}(\text{alkyl})_3$ o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylových částech je tyto látky možno připravit přidáním sílylačního činidla k roztoku HMAF a imidazolu. Například sloučeniny vzorce 43 a 44, v nichž R_1 znamená triethylsiloxyskupinu a R_7 znamená OH nebo triethylsiloxyskupinu se získají přidáním triethylsilylchloridu k roztoku HMAF a imidazolu v DMF.

55

V případě, že Y znamená zbytek aminokyseliny, například glycyl nebo alanyl, je možno použít příslušný thiol s obsahem analogu aminokyseliny, například cystein a jeho analogy. Například sloučeninu vzorce 37, v níž Y znamená glycyl je možno připravit přidáním cysteinu ke kyselému roztoku HMAF.

Sloučeniny obecného vzorce I, v nichž X chybí je možno získat následujícím způsobem. Sloučeniny, v nichž $n = 2$ a Y znamená CHO, například sloučeninu vzorce 10 je možno připravit přidáním akroleinu ke kyselému roztoku fulvanu. Sloučeninu vzorce 11, v němž $n = 1$ a Y znamená CHO, je možno získat oxidací HMAF Dess Martinových reakčním činidlem.

Sloučeniny, v nichž Y znamená $\text{CH}(\text{O-alkyl})_2$ o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylových částech se získají redukcí sloučeniny vzorce 10 v příslušném rozpouštědle. Například sloučeniny vzorce 39, v níž Y znamená $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ se získá reakcí sloučeniny vzorce 10 s hydroborátem sodným v methanolu. Sloučenina vzorce 40, v níž Y je $\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ se připraví reakcí sloučeniny vzorce 10 s hydroborátem sodným v ethanolu.

Sloučeniny, v nichž Y znamená alkenyl-CHO o 2 až 4 atomech uhlíku v alkenylové části je možno připravit tak, že se přidá příslušný alkinylaldehyd ke kyselému roztoku HMAF. Například sloučenina vzorce 41, v němž Y znamená $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{O})$ se získá zpracováním kyselého roztoku HMAF působením propargylaldehydu.

Sloučeniny, v nichž Y znamená cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku, je možno připravit známým způsobem. Například sloučenina vzorce 13 se získá při syntéze sloučeniny vzorce 10.

V případě, že Y znamená aryl o 5 až 12 atomech uhlíku nebo heteroaryl, přidá se příslušné činidlo k zavedení takové skupiny ke kyselému, alkalickému nebo neutrálnímu roztoku HMAF. Například sloučeninu vzorce 36, v němž Y znamená imidazolovou skupinu, je možno připravit tak, že se na neutrální roztok HMAF v THF působí imidiazolem.

Sloučeniny, v nichž Y chybí a n znamená 2 až 4 je možno připravit následujícím způsobem. Sloučeniny, v nichž Y znamená OH, je možno získat redukcí odpovídajícího aldehydu nebo kyseliny příslušným redukčním činidlem. Například sloučenina vzorce 9 byla připravena redukcí aldehydu vzorce 10 působením kyanohydroborátu sodného a kyseliny octové. V přítomnosti kyseliny octové je možno připravit sloučeniny, v nichž Y znamená acetyl. Například sloučenina vzorce 46 byla získána jako vedlejší produkt v průběhu redukce sloučeniny vzorce 10.

Sloučeniny, v nichž $\text{R}_1\text{-C-C-R}_2$ představuje 5- až 7-členný kruh, je možno připravit známými postupy. Například sloučenina vzorce 14 byla připravena přidáním illudinu S ke kyselému roztoku paraformaldehydu.

Sloučeniny, v nichž R_1 znamená CH_2OH a R_7 znamená $(\text{alkyl})_3\text{SiO-}$ o 1 až 8 atomech uhlíku v každé alkylové části, je možno připravit tak, že se na HMAF a imidazol působí příslušným silanačním reakčním činidlem. Například sloučenina 42 byla připravena přidáním triethylsilylchloridu ke směsi HMAF a imidazolu.

Sloučenina vzorce 38, v němž Y znamená COOH byl připravena oxidací sloučeniny vzorce 10 Jonesovým reakčním činidlem.

Dimerní sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit známými postupy. Například sloučenina vzorce 17 byla připravena přidáním ethyletheru ke kyselému roztoku HMAF a acetonu. Sloučenina vzorce 47 byla získána jako vedlejší produkt v průběhu přidávání akrylonitrilu ke kyselému roztoku HMAF a acetonu. Sloučenina vzorce 54 byla připravena jako vedlejší produkt při výrobě HMAF. Sloučenina vzorce 52 byla připravena v průběhu syntézy sloučeniny vzorce 51.

Farmaceuticky přijatelné soli zahrnují například adiční soli aminů s kyselinami a mono-, di- a trifosfáty volných hydroxylových skupin. Soli s aminy zahrnují soli anorganických a organických kyselin, jako hydrochloridy, sulfáty, fosfáty, citráty, vinany, jablečnany, maleáty, hydrogenuhličitanu a podobně. Soli s alkalickými kovy, aminy a amonné soli je možno připravit reakcí hydroxyarylových skupin s hydroxidy kovů, aminy nebo amoniakem.

Sloučeniny podle vynálezu je možno zpracovávat na farmaceutické prostředky a podávat savcům, například člověku, který trpí zhoubným nádorem v celé řadě forem, upravených pro podání zvoleným způsobem, to znamená perorálně nebo parenterálně, nitrožilně, intraperitoneálně, nitrosvalově nebo podkožně.

Sloučeniny podle vynálezu pro perorální podání je možno zpracovat spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem, například inertním ředidlem nebo asimilovatelným požitelným nosičem. Prostředek je možno plnit do kapslí z tvrdé nebo měkké želatiny, lisovat na tablety nebo podávat přímo spolu s potravinami. Pro perorální podání je možno účinnou látku mísit s běžnými pomocnými látkami a zpracovat na tablety, tablety pro vstřebávání ústní sliznicí, kapsle, elixíry, suspenze, sirupy, oplatky a podobně. Takové prostředky by měly obsahovat nejméně 0,1 % účinné látky. Množství účinné látky v prostředku se ovšem může měnit v širokém rozmezí, obvykle se pohybuje v rozmezí 2 až 60 % hmotnostních. Zásadně musí být množství účinné látky takové, aby bylo dosaženo požadovaného léčebného účinku.

Tablety, pilulky, kapsle a podobně mohou obsahovat řadu pomocných látek, například pojiva, jako tragakanth, akacii, kukuřičný škrob nebo želatinu, nosiče, jako hydrogenfosforečnan vápenatý, desintegrační činidlo, jako kukuřičný škrob, bramborový škrob, kyselinu alginovou a podobně, kluzné látky, jako stearan hořečnatý, sladidla, jako sacharosu, laktosu nebo sacharin a látky pro úpravu chuti, jako máťový olej nebo třešňovou příchut'. V případě, že lékovou formou je kapsle, může kromě svrchu uvedených látek obsahovat ještě kapalný nosič, například rostlinný olej nebo polyethylenglykol. Řada dalších materiálů může být přítomna ve formě povlaků nebo může jiným způsobem modifikovat fyzikální vlastnosti pevné lékové formy. Například tablety, pilulky nebo kapsle mohou být opatřeny povlakem želatiny, vosku, šelaku, cukru a podobně. Sirup nebo elixír mohou obsahovat účinnou složku, sacharosu jako sladidlo, methyl- a proparybeny jako konzervační prostředky, barvivo a látky pro úpravu chuti, například třešňovou nebo pomerančovou příchut'. Je samozřejmé, že jakýkoliv materiál, použitý při výrobě lékových forem by měl být přijatelný z farmaceutického hlediska a v podstatě netoxický v použitém množství. Mimoto je možno účinnou látku začlenit do prostředků se zpomaleným uvolňováním účinné látky.

Účinnou látku je také možno podávat nitrožilně nebo intraperitoneálně ve formě infuze nebo injekce. Roztoky účinné látky je možno připravit ve vodě, popřípadě s přidáním netoxického smáčedla. Disperze je také možno připravit v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech, triacetinu a ve směsích těchto látek a také v olejích. Za běžných podmínek skladování a použití budou tyto prostředky obsahovat konzervační látky k zábraně růstu mikroorganismů.

Farmaceutické lékové formy pro podání ve formě injekce nebo infuze zahrnují sterilní vodné roztoky nebo disperze nebo sterilní prášky s obsahem účinné složky, určené pro přípravu sterilních roztoků nebo disperzí těsně před podáním. Ve všech případech musí být výsledná léková forma sterilní, kapalná a stálá při výrobě i skladování. Kapalným nosičem nebo nosným prostředím může být rozpouštědlo nebo prostředí pro vznik disperze, například voda, ethanol, polyol, jako glycerol, propylenglykol, kapalný polyethylenglykol a podobně, rostlinné oleje, netoxické glycerylestery a směsi těchto látek. Vhodnou kapalnou formou je možno zajistit například tvorbou liposomů, udržení požadované velikosti částic v disperzi nebo použitím smáčedla. K prezentaci působení mikroorganismů je možno použít různé antibakteriální a antifungální látky, jako parabeny, chlorbutanol, fenol, kyselinu sorbovou, thimosal a podobně. V řadě případů bude výhodné zařadit látky, zajišťující izotonicitu, jako cukry, pufrý nebo chlorid sodný. Prodloužené vstřebávání injekčních prostředků je možno zajistit tak, že se do prostředku přidají látky, zpomalující

vstřebávání, jako monostearan hlinitý a želatina. Sterilní injekční roztoky se připraví smísením účinné látky v požadovaném množství s rozpouštědlem a popřípadě dalšími svrchu uvedenými složkami s následnou sterilizací směsí filtrací. V případě sterilních prášků pro přípravu sterilních injekčních roztoků je výhodným způsobem výroby lyofilizace, již je možno získat práškový materiál, obsahující účinnou složku a jakoukoliv další pomocnou složku z předem filtrací sterilizovaného roztoku.

Vhodné dávky sloučenin obecného vzorce I je možno určit korelací s ohledem na účinnost in vitro a účinnost in vivo na živočišném modelu, například při použití myši nebo psa, jak bylo pro analogy illudinu popsáno v US patentových spisech č. 5 439 936 a 5 523 490. Z uvedených údajů je pak možno usoudit na účinnost u savců, například u dětí a dospělých lidí, například způsobem podle US patentového spisu č. 4 938 949 (Borch a další).

Léčebně účinné množství svrchu uvedených analogů se v širokém rozmezí mění v závislosti na léčeném nádoru a na napadeném organismu. Bylo však prokázáno, že ve srovnání s illudinem S a M je možno použít poměrně vysoké dávky analogů podle vynálezu vzhledem k jejich nižší toxicitě. Dávka 30 až 112 000 mikrogramů/kg tělesné hmotnosti je zvláště účinná při nitrozilním podání, při intraperitoneálním podání jde obvykle o délku 300 až 112 000 mikrogramů/kg. Je zřejmé, že použití množství účinné látky bude záviset také na způsobu podání.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následujícími příklady, které však nemají sloužit k omezení rozsahu vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad I

Příprava analogů illudinu

Obecně je možno uvést, že v průběhu příkladové části jsou teploty tání uvedeny bez opravy, ^1H - a ^{13}C -NMR-spektra byla měřena při 300 a 75 MHz. Hmotová spektra při vysokém rozlišení byla měřena v University of Minnesota Mass Spectrometry Service Laboratory. Při všech chromatografiích byl použit silikagel Davisil o průměru částic 230 až 425 mesh (Fisher Scientific) a jako rozpouštědlo byla použita směs ethylacetátu a hexanů, není-li výslovně uvedeno jinak. Analytická TLC byla prováděna na silikagelových plotnách Whatman 4420 222. Průběh reakce byl běžně sledován pomocí TLC.

Syntéza illudinu S, hydroxymethylacylfulvenu HMAF a fulvenu je známa například z mezinárodních patentových přihlášek WO 91/04754 a WO 94/18151.

Sloučenina 11: K míchanému roztoku 103,5 mg, 0,406 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 15 ml methylenchloridu se přidá 327 mg Dess-Martinova reakčního činidla. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylether a nasycený roztok hydrogen-síranu a hydrogenuhličitanu sodného (1 : 1). Organické extrakty se promývají nasyceným roztokem chloridu sodného až do neutrální reakce, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 64,0 % získá 65,7 mg sloučeniny vzorce 11 ve formě žlutého pryzovitého materiálu.

^1H -NMR (CDCl_3) delta: 0,83 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 10,25 (s, 1H).

Hmotové spektrum m/z 244 (M^+),

UV λ_{max} = 241 nm (e 14000), 293 nm (e 12000).

Sloučenina 12, 6-nitroacylfulven: 99 mg, 0,46 mmol acylfulvenu se rozpustí ve 20 ml methylenchloridu a k roztoku se pod dusíkem přidá 141 mg, 1,1 mmol nitroniumtetrafluoroboritanu. Vytvoří se tmavě hnědá sraženina. Směs se míchá 4 hodiny, pak se přidá ještě 53 mg nitroniumtetrafluoroboritanu a pak se směs míchá ještě další 2 hodiny. Po této době se přidá 5 ml vody a směs se extrahuje 3x25 ml methylenchloridu. Extrakty se spojí, promyjí se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, načež se vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a odparek se chromatografuje při použití směsi hexanu a ethylacetátu, čímž se získá 30 mg nitrosloučeny vzorce 12 ve formě žluté pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$ delta: 0,90 (ddd, 1H), 1,23 (ddd, 1H), 1,50 (ddd, 1H), 1,69 (ddd, 1H), 1,46 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,97 (s, 1H).

Hmotové spektrum m/z 261 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 244 ($\text{M}^+ - \text{OH}$), 215 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$).

Sloučenina 14: K roztoku 250 ml 1M kyseliny sírové a 200 ml acetonu se přidá 40 g, 1,33 mol paraformaldehydu s molekulovou hmotností 30. Roztok se zahřívá až do úplného rozpuštění složek a pak se nechá zchladnout na teplotu místnosti, načež se k němu přidá 1 g, 3,79 mmol illudinu S s molekulovou hmotností 264. Směs se míchá 72 hodin při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného až do neutrální reakce. Pak se roztok vysuší síranem hořečnatým, odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 23,4 % získá 245 mg sloučeniny vzorce 14 a ve výtěžku 24,3 % se získá 226 mg HMAF. Sloučenina vzorce 14 je bílá krystalická látka s teplotou tání v rozmezí 100,5 až 102,5 °C.

IR (KBr): 3469, 2966, 2858, 1703, 1656, 1596, 1172 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,48 (m, 1H), 0,84 (m, 1H), 0,99 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,17 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 3,61 (s, 1H), 3,73 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,75 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H).

$^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3) delta. 199,7, 141,4, 136,5, 135,9, 134,7, 90,0, 80,3, 75,9, 70,8, 46,8, 32,3, 24,7, 22,5, 13,8, 8,9, 5,6.

Hmotové spektrum m/z 276 (M^+), 217, 201, 173.

HRMS pro $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ vypočteno 276,1362, nalezeno 276,1364.

UV λ_{max} 305 nm (ϵ 3148).

Sloučenina 23: K roztoku 170 mg, 0,691 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 15 ml acetonu s 1M kyseliny sírové (1 : 1) se přidá 63 mg, 0,5 mmol 4-hydroxylthiofenolu s molekulovou hmotností 126. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak chloridu sodného do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 72,3 % získá 128 mg sloučeniny vzorce 23 ve formě žluté pryže.

IR (KBr) 3360, 2974, 1646, 1592, 1588, 1495 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,75 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 2,4 (s, 1H), 3,96 (q, $J_{\text{AB}} = 13,2$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3) delta: 197,9, 159,61, 156,7, 142,4, 138,2, 136,0, 135,9, 132,9, 131,5, 125,8, 123,6, 116,1, 115,9, 76,2, 37,6, 34,2, 27,8, 16,3, 14,2, 12,5, 9,5.

Hmotové spektrum m/z 354 (M^+), 298, 270, 229.

HRMS pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ vypočteno 354,1296, nalezeno, 354,1286.

UV λ_{max} (methanol) 332 nm (ϵ 7844).

Sloučenina 24: K roztoku 117 mg, 0,475 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246, v 15 ml acetonu a 1M kyseliny sírové (1 : 1) se přidá 46 mg, 0,371 mmol benzylmerkaptanu s molekulovou hmotností 124. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 76,6 % získá 100 mg sloučeniny vzorce 24 ve formě žluté pryže.

IR (KBr) 3451, 2980, 1659, 1598, 1496, 1097 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,64 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,29 (m, 5H).

$^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3) delta: 197,2, 159,5, 141,8, 138,4, 137,8, 134,9, 130,1, 138,7, 128,3, 126,9, 126,0, 75,9, 37,5, 36,8, 28,6, 27,5, 17,5, 14,1, 12,8, 9,3.

Hmotové spektrum m/z 352 (M^+), 284, 229.

HRMS pro $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{S}$ vypočteno 352,1497, nalezeno 352,1488.

UV λ_{max} (methanol) 332 nm (e 8431).

Sloučeniny vzorce 25 a 29: K roztoku 166 mg, 0,675 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 15 ml acetonu a 1M kyseliny sírové (1 : 1) se přidá 51 mg, 0,481 mmol methylthioglykolátu s molekulovou hmotností 106. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 36,7 % získá 59 mg sloučeniny vzorce 25 a ve výtěžku 61,1 % se získá 94 mg sloučeniny vzorce 29. Sloučenina vzorce 25 je žlutá pryž.

IR (KBr) 3451, 29544, 1731, 1665, 1592, 1496, 1278 cm^{-1+} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,72 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,37 (3H), 1,49 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,92 (q, $J_{\text{AB}} = 12,3$ Hz, 2H), 7,09 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) delta: 197,5, 170,7, 159,6, 142,5, 138,3, 134,7, 129,1, 126,5, 76,1, 52,3, 37,6, 33,2, 29,6, 27,5, 16,1, 14,2, 12,9, 9,5.

UV λ_{max} (methanol) 334 nm (e 8093).

Sloučenina vzorce 29 je rovněž žlutá pryž.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,73 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,161 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 3,93 (m, 2H), 7,11 (s, 1H).

$^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3) delta: 197,8, 174,7, 159,8, 142,7, 138,2, 135,1, 129,4, 126,4, 76,1, 37,7, 33,2, 29,6, 27,6, 16,2, 14,3, 12,9, 9,5.

Sloučenina 26: K roztoku 125 mg, 0,508 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 ve 20 ml acetonu a 1M kyselině sírové (1 : 1) se přidá 59 mg, 0,476 mmol p-thiokresolu s molekulovou hmotností 124. Směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným až do neutrální reakce. Po odstranění vody síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 75,8 % získá 127 mg sloučeniny vzorce 26 ve formě žluté pryže.

IR (KBr) 3456, 2972, 1663, 1596, 1500, 1092 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,71 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,97 (s, 1H), 4,04 (q, $J_{\text{AB}} = 12,9$ Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,07 (d, $q = 8$ Hz, 2H), 7,23 (d, $q = 7,8$ Hz, 2H).

^{13}NMR (CDCl_3) delta: 197,3, 159,2, 142,3, 138,4, 137,3, 135,0, 132,2, 131,3, 129,8, 129,5, 126,1, 76,0, 37,5, 33,1, 27,6, 21,0, 16,1, 14,1, 12,6, 9,4.

Hmotové spektrum m/z 352 (M^+), 297, 250, 229.

HRMS pro $C_{22}H_{24}O_2S$ vypočteno 352,1497, nalezeno 352,1499.

UV λ_{max} (methanol) 333 nm (e 6598).

5 Sloučenina 32: K roztoku 195 mg, 0,793 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 10 ml acetonu a 1M kyselině sírové (1 : 1) se přidá 70,2 mg, 0,763 mmol thioglycerolu s molekulovou hmotností 92. Směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného až do neutrální reakce. Pak se roztok vysuší síranem hořečnatým a odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 78,3 % získá 147 mg sloučeniny vzorce 32 ve formě žluté pryže.

IR (KBr) 3385, 2908, 1658, 1586, 1495, 1284 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,72 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,26 (m, 1H) 1,36 (s, 3H), 1,49 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,65 (m, 3H), 3,81 (m, 5H), 4,03 (s, 1H), 7,10 (s, 1H).

15 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) delta: 197,6, 159,6, 141,8, 138,2, 135,1, 130,4, 126,2, 76,1, 70,7, 70,6, 65,2, 37,6, 35,2, 35,1, 29,5, 29,4, 27,6, 16,3, 14,2, 14,1, 9,5.

Hmotové spektrum m/z 336 (M^+), 261, 229, 201.

HMRS pro $C_{18}H_{24}O_4S$ vypočteno 336, 1395, nalezeno 336,1395.

UV λ_{max} (methanol) 332 nm (e 6893).

20

Sloučenina 16: K roztoku 22 mg, 0,089 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 ve 3 ml acetonu a 1M kyselině sírové (1 : 1) se přidá 7,5 ml ethyletheru. Směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným až do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 80,2 % získá 17 mg sloučeniny vzorce 16 jako žluté pryže.

25

IR (KBr) 3457, 2968, 1659, 1592, 1502, 1284, 1097 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,72 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,53 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 4,42 (q, $J = 10,7$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H).

30

^{13}C NMR ($CDCl_3$) delta: 197,4, 159,5, 142,2, 138,8, 134,3, 130,0, 126,4, 75,8, 65,0, 63,5, 37,2, 27,2, 15,6, 14,8, 13,8, 12,7, 9,0.

Hmotové spektrum m/z 274 (M^+), 261, 228, 200, 185.

HRMS pro $C_{17}H_{22}O_3$ vypočteno 274,1569, nalezeno 274,1568.

35

UV λ_{max} (methanol) 330 nm (e 7225).

Sloučenina 17: K roztoku 36 mg, 0,146 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 ve 3 ml acetonu a 1M kyselině sírové (1 : 1) se přidá 0,5 ml ethyletheru. Směs se míchá 30 hodin při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného až do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 14,4 % získá 5 mg sloučeniny vzorce 17, 11 mg sloučeniny vzorce 16 a 13 mg HMAF.

40

Sloučenina vzorce 17 je žlutá pryž.

45

IR (KBr) 3433, 2920, 1659, 1592, 1502, 1350, 1163 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,67 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 7,10 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) delta: 197,9, 159,9, 143,3, 139,1, 134,6, 129,6, 126,8, 76,1, 63,2, 37,6, 27,5, 15,9, 14,2, 13,1, 9,4.

Hmotové spektrum m/z 475 ($M + H$), 391, 307, 229.

HRMS pro $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_5$ ($M + H$) vypočteno 347,2535, nalezeno 475,2467.

5 UV λ_{max} (methanol) 330 nm (ϵ 12905).

Sloučenina 18: K roztoku 1,5 g, 6,098 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 66 ml acetonu a 40 ml 1M kyseliny sírové (1 : 1) se přidá 20 g fruktózy. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje při použití methylenchloridu a methanolu jako rozpouštědel, čímž se ve výtěžku 14,1 % získá 350 mg sloučeniny vzorce 18 spolu se 701 mg recyklovaného HMAF jako směs ve formě žluté pryže.

IR (KBr) 3397, 2932, 1659, 1574, 1369, 1085 cm^{-1} .

15 Hmotové spektrum m/z 409 ($M + H$), 307, 229, 203.

HRMS pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$ ($M + H$) vypočteno 409, 1863, nalezeno 409, 1869.

UV λ_{max} (methanol) 332 nm (ϵ 4745).

Sloučenina 19: K roztoku 110 mg, 0,447 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 15 ml acetonu a 1M kyselině sírové (1 : 1) se přidá 5 ml glycerolu. Směs se míchá 22 hodin při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a chloridu sodného do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje po přidání 5 % methanolu k systému rozpouštědel, čímž se ve výtěžku 55,2 % získá 79 mg sloučeniny vzorce 19 se 40 mg recyklovaného HMAF.

IR (KBr): 3415, 2926, 1659, 1586, 1103 cm^{-1} .

^1H -NMR (CDCl_3) delta: 0,72 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,57 (s, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 3,91 (s, 1H), 4,51 (q, $J_{\text{AB}} = 12,9$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H).

30 ^{13}C -NMR (CDCl_3) delta: 198,0, 160,1, 143, 2, 138,8, 134,6, 129,4, 126,9, 76,2, 70,9, 70,6, 64,4, 63,8, 37,6, 27,4, 16,1, 14,2, 13,1, 9,4.

Hmotové spektrum m/z 320 (M^+), 277, 228, 185.

HRMS pro $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$ vypočteno 320,1623, nalezeno 320, 1616.

UV λ_{max} (methanol) 331 nm (ϵ 7920).

35

Sloučeniny 20 a 53: Roztok 188 mg, 0,764 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 10 ml acetonu a 1M kyselině sírové (1 : 1) se smísí s 5 ml 2-bromethanolu. Směs se míchá 4,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 66,4 % získá 179,2 mg sloučeniny vzorce 20 ve formě žluté pryže.

IR (KBr) 3445, 2914, 1650, 1592, 1502, 1097 cm^{-1} .

45 ^1H -NMR (CDCl_3) delta: 0,71 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,91 (s, 1H), 4,54 (q, $J_{\text{AB}} = 12$ Hz, 2H), 7,09 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3) delta: 198,1, 160,6, 143,2, 138,9, 134,4, 129,3, 127,0, 76,3, 69,4, 64,1, 37,7, 30,6, 27,6, 16,4, 14,3, 13,2, 9,5.

Hmotové spektrum m/z 352 (M – H), 326, 228, 285.

HRMS pro $C_{17}H_{21}BrO_3$ (M – H) vypočteno 352,0674, nalezeno 352,0671.

UV λ_{max} (methanol) 332 nm (ϵ 7777).

5 Sloučenina vzorce 53 se získá jako vedlejší produkt ve formě žluté pryže.

1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,72 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,46 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,79 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 4,51 (q, $J_{AB} = 12$ Hz, 2H), 7,09 (s, 1H).

10

Sloučenina 21: K roztoku 260 mg, 1,057 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 6 ml 2-methoxypropenu se přidají dvě kapky oxychloridu fosforečného. Směs se míchá 6 dnů při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a chromatografuje, čímž se ve výtěžku 39,6 % získá 133 mg sloučeniny vzorce 21 ve formě žluté pryže spolu s 87 mg recyklovaného HMAF.

15

IR (KBr) 3457, 2980, 1665, 1598, 1502, 1091 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,72 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,49 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,25 (s, 6H), 3,95 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 7,11 (s, 1H).

20

^{13}C NMR ($CDCl_3$) delta: 197,7, 159,5, 142,2, 134,9, 134,8, 130,5, 126,7, 100,3, 76,1, 54,4, 48,6, 37,4, 27,5, 24,4, 24,3, 15,9, 14,0, 13,0, 9,3.

Hmotové spektrum m/z 318 (M^+), 260, 229, 185, 73.

HRMS pro $C_{19}H_{26}O_4$ vypočteno 318, 1831, nalezeno 318,1823.

UV λ_{max} (methanol) 330 nm (ϵ 8728).

25

Sloučenina 22: K roztoku 9,0 mg, 0,037 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 9 ml acetonu a 1M kyseliny sírové (1 : 1) se přidá 4,5 ml ethylenglykolu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 100 % získá 11 mg sloučeniny vzorce 22 ve formě žluté pryže.

30

IR (KBr) 3439, 2914, 1665, 1598, 1508, 1344, 1103 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,71 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,47 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,55 (s, 1H), 3,57 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,73 (t, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,50 (q, $J_{AB} = 12$ Hz, 2H), 7,09 (s, 1H).

35

^{13}C NMR ($CDCl_3$) delta: 197,9, 160,0, 142, 9, 138,9, 134,5, 129,6, 126,8, 76,1, 70,9, 64,2, 61,6, 37,5, 27,4, 16,0, 14,1, 13,1, 9,3.

Hmotové spektrum m/z (M^+), 250, 228, 185.

HRMS pro $C_{17}H_{22}O_4$ vypočteno 290, 1518, nalezeno 190,1515.

40

UV λ_{max} (methanol) 331 nm (ϵ 9404).

Sloučeniny 10 a 13: K roztoku 1 g 4,63 mmol fulvenu s molekulovou hmotností 216 v 5 ml acetonu a 2,5 ml 2M kyseliny sírové se přidá 2,5 ml akroleinu. Směs se míchá 7 hodin při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a chloridem sodným do neutrální reakce. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 30,0 % získá 378 mg sloučeniny vzorce 10 a ve výtěžku 13,6 % se získá 241 mg sloučeniny vzorce 13.

45

Sloučenina vzorce 10 je žlutá pryž.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,68 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,65 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 9,83 (s, 1H).

5 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) delta: 200,4, 196,3, 157,3, 139,4, 138,3, 135,4, 133,7, 125,3, 75,4, 43,5, 36,9, 27,0, 19,5, 15,4, 13,4, 12,4, 8,6.

Hmotové spektrum m/z 272 (M^+), 244, 215, 201.

HRMS pro $\text{C}_{17}\text{M}_{20}\text{O}_3$ vypočteno 272,1413, nalezeno 272,1416.

UV λ_{max} (methanol) 332 nm (e 8500).

10

Sloučenina vzorce 13 je rovněž žlutá pryž.

HRMS pro $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5$ vypočteno 384,1937, nalezeno 384,1947.

UV λ_{max} (methanol) 329 nm (e 6000).

15

Sloučeniny 30, 31 a 45. K roztoku 108 mg, 0,439 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 ve 40 ml acetonu a THF (1 : 1) se přidá 15 ml methylthioglykolátu. Směs se míchá 4 dny při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, odpaří a chromatografují, čímž se získá 44 mg sloučeniny 30, 20 mg sloučeniny 31 a 29 mg sloučeniny 45.

20

Sloučeniny vzorce 30 je žlutá pryž.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,70 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 4,08 (m, 3H).

25 Hmotové spektrum m/z 438 (M^+), 424, 333, 315.

HRMS pro $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{S}_2$ vypočteno 438,1172, nalezeno 438,1188.

UV λ_{max} (methanol) 372 nm (e 10760), 243 (e 14364).

Sloučenina vzorce 31 je světle žlutá pryž.

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,46 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,44 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,02 (s, 1H), 4,41 (q, 2H).

Hmotové spektrum m/u 456 (M^+), 425, 351, 333.

35 HRMS pro $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{S}_2$ vypočteno 456,1277, nalezeno 456,1288.

UV λ_{max} (methanol) 263 nm (e 17264), 204 nm (e 8648).

Sloučenina vzorce 45 je rovněž žlutá pryž.

40 Hmotové spektrum m/z 352 (M^+), 334, 263, 244, 229, 201.

HRMS pro $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{S}$ vypočteno 352,1345, nalezeno 352,1333.

UV λ_{max} (methanol) 328 nm (e 2692), 238 nm (e 11099).

45 Sloučenina 9: K roztoku 30 mg, 0,110 mmol sloučeniny vzorce 10 s molekulovou hmotností 272 v 5 ml THF se přidá pět kapek kyseliny octové a malé množství kyanohydroborátu sodného. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným chloridem amonným a chloridem sodným až do neutrální reakce.

Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 69,5 % získá 21 mg sloučeniny vzorce 9 ve formě žluté pryže.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,67 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 3,70 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,96 (s, 1H), 7,14 (sm, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) delta: 197,0, 157,7, 139,6, 139,0, 136,6, 136,5, 128,2, 75,9, 62,0, 37,3, 33,0, 27,5, 24,0, 15,9, 13,8, 12,8, 9,0.

Hmotové spektrum m/z 274 (M⁺), 246, 215, 187.

HRMS pro C₁₇H₂₂O₃ vypočteno 274,1569, nalezeno 274,1557.

10 UV lambda_{max} (methanol) 330 nm (ε 6700).

Sloučeniny 27: K roztoku 163 mg, 0,663 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 10 ml methylenchloridu se přidá 0,18 ml pyridinu a 0,34 ml fenylchlormravenčanu pod argonem při teplotě 0 °C. Směs se míchá 3 hodiny a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se získá 20 mg sloučeniny vzorce 27 jako žluté pryže.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,85 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,61 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,04 (s, 1H), 5,06 (q, J_{AB} = 11,1 Hz, 2H), 6,93 – 7,47 (m, 6H).

20 Sloučenina 28: K roztoku 116 mg, 0,447 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 v 10 ml methylenchloridu se přidá 0,10 ml pyridinu a 0,25 ml benzylchloridu pod argonem. Směs se odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 92,1 % získá 152 mg sloučeniny vzorce 28 spolu s 13 mg recyklovaného HMAF.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,65 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,86 (s, 1H), 5,28 (q, J_{AB} = 13,2 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H).

30 Sloučenina 33: Sloučenina vzorce 33 byla připravena podle schématu, které je znázorněno na obr. 2A. Sloučenina A byla připravena podle literárních údajů jako bílá pevná látka s teplotou tání 134 až 136 °C.

IR (KBr) 2993, 2952, 1757, 1743, 1454 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,74 (m, 1H), 1,03 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,32 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,92 (m, 1H), 4,45 (s, 1H).

35 ¹³C NMR (CDCl₃) delta: 216,6, 211,4, 87,7, 87,4, 57,6, 41,3, 39,2, 38,3, 25,1, 14,1, 13,4, 11,9.

Hmotové spektrum m/z 206 (M⁺), 177, 149, 124.

HRMS pro C₁₂H₁₄O₃ vypočteno 206,0943, nalezeno 206,0941.

40 Sloučenina B: K míchanému roztoku 2,83 g, 13,7 mmol sloučeniny A a 500 ml 2-propanolu se přidá při teplotě 25 °C 8 g, 58,0 mmol uhličitanu draselného. Směs se míchá 7 dnů a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organický extrakt se promyje nasyceným chloridem amonným a suší síranem hořečnatým. Surový produkt se chromatografuje, čímž se získá 1,88 g sloučeniny A a ve výtěžku 82,1 % se získá 0,78 g sloučeniny B jako bílé pevné látky s teplotou tání 183 až 185 °C.

45 IR (KBr) 3369, 2995, 1696, 1616, 1407, 1367, 1226 cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 1,24 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 4,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

¹³C NMR (CDCl₃) delta: 206,1, 204,8, 147,5, 128,0, 72,0, 42,2, 39,5, 32,1, 21,7, 19,4, 18,6, 11,7.

Hmotové spektrum m/z 206 (M⁺), 177, 150, 147.

HRMS pro $C_{12}H_{14}O_3$ vypočteno 206,0943, nalezeno 206,0944.

5 Sloučenina C: 12 mg, 0,063 mmol kyseliny *t*-toluensulfonové se přidá k míchanému roztoku 107 mg, 0,519 mmol sloučeniny B a 3,04 g, 49 mmol ethylenglykolu v 10 ml benzenu při teplotě 25 °C a směs se pak míchá 24 hodin. Pak se směs dělí mezi ethylacetát a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organické vrstvy se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří na olej, který se chromatografuje, čímž se získá 5 mg sloučeniny B a mimoto ve výtěžku 95,3 % ještě 118 mg sloučeniny C ve formě bezbarvého oleje.

10 IR (KBr) 3469, 2952, 2892, 1757, 1690, 1616, 1374, 1159, 1085 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 1,00 (m, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,88 (d, $J = 2,7$ Hz, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,19 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,78 (t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,00 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) delta: 205,4, 148,3, 128,3, 108,9, 67,9, 65,6, 64,5, 41,9, 39,3, 26,8, 20,8, 12,8, 11,5, 6,22.

15 Hmotové spektrum m/z 250 (M^+), 221, 193, 177.

HRMS pro $C_{14}H_{18}O_4$ vypočteno 250,1205, nalezeno 250,1201.

20 Sloučenina D: K míchanému roztoku 8,0 mg, 0,032 mmol sloučeniny C a 0,5 ml pyridinu se přidá 0,1 ml, 0,25 mmol TESCl pod dusíkem. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě 60 °C a pak se odpaří na olej. Tento surový produkt se čistí chromatografií, čímž se v kvantitativním výtěžku získá 13 mg sloučeniny D ve formě bezbarvého oleje.

IR (KBr) 2959, 2885, 1710, 1610, 1454, 1414, 1381, 1219 cm^{-1} .

25 1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,62 (q, $J = 7,8$ Hz, 6H), 0,94 (m, 11H), 1,28 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,87 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,75 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,01 (m, 4H).

^{13}C NMR ($CDCl_3$) delta: 205,6, 148,8, 128,8, 109,5, 69,1, 65,3, 64,7, 43,3, 39,5, 27,4, 21,5, 12,9, 11,6, 6,8, 6,5, 4,8.

Hmotové spektrum m/z 364 (M^+), 336, 291, 219, 161.

HRMS pro $C_{20}H_{32}O_4Si$ vypočteno 364,2070, nalezeno 364,2070.

30 Sloučenina E: roztok 13 mg, 0,0357 mmol sloučeniny vzorce D a 13 mg, 0,0361 mmol anhydridu kyseliny fenylselenové v 0,5 ml chlorbenzenu se míchá 1/2 hodiny pod dusíkem při teplotě 95 °C. Pak se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se získá 4,9 mg sloučeniny D a mimoto ve výtěžku 78,2 % ještě 7,0 g sloučeniny E ve formě bezbarvého oleje.

35 IR (KBr) 2959, 2878, 1716, 1683, 1622, 1454, 1381, 1213 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,54 (q, $J = 6,3$ Hz, 6H), 0,89 (m, 10H), 1,27 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 3,79 (s, 1H), 4,00 (m, 4H), 6,30 (dd, $J = 2,4$ 6 Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 2,1$ 6 Hz, 1H).

40 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) delta: 195,9, 154,7, 146,9, 137,7, 127,5, 109,5, 69,2 65,5, 64,6, 47,4, 28,0, 12,8, 11,1, 7,1, 6,7, 5,0.

Hmotové spektrum m/z 362 (M^+), 333, 289, 187, 159, 87.

HRMS pro $C_{20}H_{30}O_4Si$ vypočteno 362,1913, nalezeno 362,1919.

45 Sloučenina I: K roztoku 20 mg, 0,055 mmol sloučeniny E a 35 mg, 0,094 mmol $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ v 1 ml methanolu se přidá přebytek hydroborátu sodného. Směs se míchá 15 minut při teplotě 25 °C a pak se přidá další podíl hydroborátu sodného. Po 15 minutách dalšího míchání se směs dělí mezi ethylether a nasycený roztok chloridu amonného. Etherový extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá surový produkt vzorce F jako bleděžlutý olej.

K roztoku takto získaného surového produktu F v 1 ml methylenchloridu se přidá 20 ml, 0,143 mmol triethylaminu a 20 ml, 0,258 mmol MsCl při teplotě 25 °C. Pak se směs 5 minut míchá, načež se dělí mezi diethylether a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Etherový extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se získají sloučeniny vzorce H a I ve formě žluté pryže.

K roztoku svrchu získané sloučeniny H ve směsi 2 ml acetonu a 1 ml vody se při teplotě místnosti přidá malé množství p-TsOH. Směs se nechá 5 minut stát a pak se dělí mezi diethylether a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Pak se etherový extrakt promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po odpaření roztoku se odparek chromatografuje a produkt se smísí se svrchu získaným produktem vzorce I, čímž se získá celkem 10,5 mg produktu vzorce I, čímž se získá celkem, 10,5 mg produktu vzorce I ve formě žluté pryže.

IR (KBr) 3456, 2912, 2885, 1730, 1636, 1441, 1376 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,75 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 2,34 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,95 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,68 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,42 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) delta 152,0, 139,8, 134,6, 130,5, 125,3, 117,9, 111,9, 71,3, 67,0, 66,1, 31,5, 14,0, 9,5, 6,6. Hmotové spektrum m/z 232 (M^+), 215 189, 160, 145.

HRMS pro $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ vypočteno 232,1099, nalezeno 232,1093.

Sloučenina 33: Roztok 7,3 mg, 31 mmol sloučeniny vzorce I a 26 mg, 69 mmol pyridiniumdichlormanu se 1 hodinu míchá při teplotě 25 °C. Směs se zředí diethyletherem a pak se zfiltruje. Surový produkt se zahustí a chromatografuje, čímž se ve výtěžku 71,9 % získá 5,2 mg sloučeniny vzorce 33 ve formě žlutých krystalků s teplotou tání 138 až 140 °C.

IR (KBr) 2959, 2892, 1683, 1616, 1549, 1441, 1360 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta. 1,14 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 4,02 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 6,63 (dd, $J = 2,4, 4,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) delta: 187,6, 159,6, 140,3, 135,4, 131,0, 127,9, 124,8, 106,2, 66,0, 33,4, 16,9, 12,9.

Hmotové spektrum m/z 230 (M^+), 202, 158.

HRMS pro $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ vypočteno 230,0942, nalezeno 230,0948.

UV λ_{max} (methanol) 230 nm (ϵ 6543), 330 (ϵ , 3484).

Sloučenina 35: Sloučenina vzorce 35 byla připravena podle schématu, které je znázorněno na obr. 2B. Sloučenina J se získá tak, že se k roztoku 37 mg, 0,18 mmol sloučeniny vzorce B ve 3 ml pyridinu přidá 0,25 ml, 0,624 mmol TESCOI. Směs se 0,5 hodin míchá pod dusíkem při teplotě 60 °C. Pak se směs odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se ve výtěžku 87 % získá 50 mg sloučeniny J ve formě bezbarvého oleje.

IR (KBr) 2952, 2872, 1703, 1622, 1461, 1414, 1226 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,58 (q, $J = 7,8$ Hz, 6H), 0,97 (m, 10H), 1,25 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 3,09 (b, 1H), 4,01 (d, $J = 3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) delta: 206,0, 205,0, 147,0, 128,6, 72,6, 43,0, 39,6, 32,1, 21,4, 19,6, 18,0, 11,5, 6,5, 4,5.

Hmotové spektrum m/z 320 (M^+), 291, 259.

HRMS pro $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$ vypočteno 320,1808, nalezeno 320,1803.

Sloučenina K: Roztok 278 mg, 0,869 mmol sloučeniny vzorce J a 320 mg, 0,889 mmol anhydridu kyseliny fenylselenové ve 2,5 ml chlorbenzenu se míchá 0,5 hodiny pod dusíkem při teplotě 95 °C. Pak se směs odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se získá 58,7 mg sloučeniny vzorce J a mimoto se ve výtěžku 60,2 % získá 131,2 mg sloučeniny vzorce K ve formě bezbarvé pryže.

IR (KBr) 2952, 2878, 1730, 1690, 1636, 1454, 1240 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,52 (q, $J = 7,78$ Hz, 6H), 0,85 (t, $J = 7,8$ Hz, 9H), 1,20 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 3,58 (s, 1H), 4,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 2,1, 6$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 2,1, 6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) delta: 205,9, 195,3, 153,2, 144,3, 139,4, 127,7, 72,1, 47,3, 32,4, 20,1, 19,7, 11,4, 6,4, 4,4.

Hmotové spektrum m/z 318 (M^+), 289, 261.

HRMS pro $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ vypočteno 318,1651, nalezeno 318,1658.

Sloučenina N: K roztoku 9,5 mg, 0,299 mmol sloučeniny vzorce K, 58,5 mg, 0,157 mmol $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ v 0,3 ml methanolu se přidá přebytek hydroborátu sodného při teplotě 25 °C. Směs se 30 minut míchá. Pak se směs dělí mezi diethylether a nasycený roztok chloridu amonného. Etherové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří, čímž se získá surový produkt vzorce L ve formě bleděžlutého oleje.

K roztoku svrchu získané sloučeniny vzorce L v 0,2 ml methylenchloridu se přidá 5 ml, 0,036 mmol triethylaminu a 5 ml, 0,965 mmol MsCl při teplotě 25 °C. Pak se směs 5 minut míchá, načež se dělí mezi diethylether a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Po odpaření se odparek chromatografuje, čímž se ve výtěžku 90,3 % získá 8,2 mg sloučeniny vzorce N ve formě žluté pryže.

IR (KBr) 3557m 3449, 2946, 2878, 1716, 1643, 1461, 1112 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,66 (q, $J = 7,8$ Hz 6H), 0,87 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,8$ Hz, 9H), 1,26 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 2,55 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 3,24 (s, 1H), 4,94 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,35 (m, 2H), 6,46 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) delta: 148,9, 140,0, 130,4, 117,8, 117,5, 77,0, 68,6, 61,9, 16,1, 11,6, 7,8, 6,8, 5,0.

Hmotové spektrum m/z 304 (M^+), 287, 275.

HRMS pro $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ vypočteno 304,1859, nalezeno 304,1860.

Sloučenina O: Roztok 1,2 mg, 3,95 mmol sloučeniny vzorce N a 2,2 mg, 5,19 mmol Dess–Martinova reakčního činidla v 0,2 ml methylenchloridu se míchá 30 minut při teplotě 25 °C. Pak se směs dělí mezi diethylether a 10% siřičitan sodný. Etherový extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po odpaření se odparek chromatografuje, čímž se ve výtěžku 92,3 % získá 1,1 mg sloučeniny vzorce O ve formě žluté pryže.

IR (KBr) 2952, 2872, 1690, 1610, 1549, 1354, 1132 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,71 (q, $J = 7,8$ Hz, 6H), 0,85 (m, 1H), 0,97 (t, $J = 7,8$ Hz, 9H), 1,21 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 6,6 (dd, $J = 2,4, 4,8$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) delta: 193,3, 161,2, 140,7, 131,8, 131,2, 128,3, 122,8, 32,9, 17,1, 12,5, 10,3, 6,9, 5,2.

Hmotové spektrum m/z 302 (M^+), 273, 245.

HRMS pro $C_{18}H_{26}O_2Si$ vypočten 302,1702, nalezeno 302,1710.

UV λ_{max} 227 nm (e 15612) m 323 nm (e 10720).

5 Sloučenina 35: K roztoku 9,0 mg, 0,0298 mmol sloučeniny vzorce O v 0,8 ml acetonu a 0,4 ml vody se přidá malé množství pTsOH. Směs se 30 minut míchá a pak se dělí mezi diethylether a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Etherový extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Pak se roztok odpaří a odparek se chromatografuje čímž se v kvantitativním výtěžku získá sloučenina vzorce 35 ve formě žluté pryže.

10 IR (KBr) 3449, 3013, 2925, 1663, 1609, 1441, 1367, 1260 cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,81 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 3,82 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,5 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,7, 5,1 Hz, 1H), 6,81 (t, 1H), 7,32 (s, 1H).

15 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) delta 194,2, 162,2, 140,9, 132,7, 131,4, 126,5, 124,1, 74,6, 32,8, 17,0, 12,7, 10,3.

Hmotové spektrum m/z 188 (M^+), 160, 145.

HMRS pro $C_{12}H_{12}O_2$ vypočteno 188,0827, nalezeno 188,0840.

UV λ_{max} (methanol) 227 nm (e 13626), 323 nm (e 7474).

20 Sloučeniny 42, 43 a 44: K roztoku 340 mg, 1,38 mmol HMAF s molekulovou hmotností 246 a 110 mg, 1,62 mmol imidazolu s molekulovou hmotností 68 ve 4 ml DMF se přidá 0,7 ml 1,75 mmol triethylsilylchloridu s hustotou 0,898 a molekulovou hmotností 360. Směs se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti a pak se dělí mezi ethylether a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Etherový extrakt se pak promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření se odparek chromatografuje, čímž se získá 90,3 mg sloučeniny vzorce 42, 30 mg sloučeniny vzorce 43 a 41,7 mg sloučeniny vzorce 44.

Sloučenina vzorce 42 je žlutá pryž.

30 1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,74 (m, 10H), 0,94 (t, J = 7,8 Hz, 6H), 1,08 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 7,02 (s, 1H).

Sloučenina vzorce 43 je rovněž žlutá pryž.

35 1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,62 (m, 10H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 1,06 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,47 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 4,63 (q, J_{AB} = 12,6 Hz, 2H), 7,09 (s, 1H).

Sloučenina vzorce 44 je rovněž žlutá pryž.

40 1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,65 (m, 19H), 0,87 (t, J = 7,8 Hz, 12H), 1,00 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,36 (m, 1H), 2,03 (d, 3H), 2,09 (s, 3H), 4,55 (q, 2H), 6,96 (s, 1H).

Sloučenina 38: Sloučenina vzorce 10 se oxiduje Jonesovým reakčním činidlem, čímž se získá sloučenina vzorce 38 ve formě žluté pryže.

45 1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,69 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,47 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 7,13 (s, 1H).

Sloučenina 46: Sloučenina vzorce 46 se získává jako vedlejší produkt ve formě žluté pryže v průběhu redukce sloučeniny vzorce 10 na sloučeninu vzorce 9.

50 1H -NMR ($CDCl_3$) delta: 0,68 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,47 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 7,13 (s, 1H).

Sloučenina 39: Sloučenina 39 se v malém množství získá v případě, že se na sloučeninu vzorce 10 působí hydroborátem sodným v methanolu. Jde o žlutou pryž.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,67 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,78 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,95 (s, 1H), 4,35 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H).

Sloučenina 40: Sloučenina 40 se v malém množství získá v případě, že se na sloučeninu působí hydroborátem sodným v ethanolu. Jde o žlutou pryž.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,67 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,21 (m, 6H), 1,29 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,71 (m, 2H), 3,50 (q, 2H), 3,65 (q, 2H), 3,95 (s, 1H), 4,48 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H).

Sloučenina 15: V případě, že se na HMAF působí fluoridem boritým v diethyletheru v anhydridu kyseliny octové při teplotě -78 °C, získá se v nízkém výtěžku sloučeniny vzorce 15 ve formě žluté pryže.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,97 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 7,18 (s, 1H).

Sloučenina 47: Sloučenina vzorce 47 se získá jako vedlejší produkt při zpracování HMAF působením akrylonitrilu ve směsi kyseliny sírové a acetonu. Jde o žlutou pryž. Hmotové spektrum m/z 432 (M⁺), 414, 399, 386, 371, 217.

HRM pro C₂₈H₃₂O₄ vypočteno 432,2302, nalezeno 432, 2312.

Sloučenina 48: Sloučenina vzorce 48 se vytváří jako vedlejší produkt v případě, že se k výrobě sloučeniny vzorce 26 užije omezené množství thiosloučeniny. Jde o žlutou pryž.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,64 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 6,87 – 7,27 (m, 8H).

HRMS pro C₂₈H₂₈O₂S₂ vypočteno 460,1532, nalezeno 160,1504.

Sloučenina 49 a 50: K roztoku acylfulvenu v acetonu a 1M kyselině sírové (1 : 1) se při teplotě místnosti přidá p-thiokresol. Směs se míchá přes noc a pak se dělí mezi ethylacetát a vodu. Organické extrakty se promyjí nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se v nízkém výtěžku získají sloučeniny vzorce 49 a 50.

Sloučenina vzorce 49 je žlutá pryž.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,69 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 6,90 – 7,30 (m, 5H).

Sloučenina vzorce 50 je rovněž žlutá pryž.

¹H-NMR (CDCl₃) delta 0,63 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 4,04 (s, 1H), 6,87–7,30 (m, 8H).

Sloučenina 41: V případě, že se na HMAF působí propargylaldehydem ve směsi acetonu a 1M kyselině sírové (1 : 1), získá se sloučenina vzorce 41 ve formě žluté pryže.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,72 (m, 1H), 1,14 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,96 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 9,68 (d, 1H).

Sloučenina 54: Tato látka se získá ve formě žluté pryže v průběhu výroby HMAF.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,67 (m, 2H), 1,01 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,79 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,86–4,21 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 7,15 (s, 1H).

5 Sloučenina 55: Tato látka se získá jako vedlejší produkt při výrobě sloučeniny vzorce 23. Jde o žlutou pryž.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 1,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,95 (t, 3H), 3,74 (t, 3H), 4,22 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,40–7,15 (m, 8H).

10 Sloučenina 36: Na HMAF se působí imidazolem v THF při teplotě místnosti, získá se sloučenina 36 jako žlutá pryž.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,65 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,49 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 5,08 (d, 2H), 6,78 – 7,47 (m, 4H).

15 Sloučenina 51 a 52: K roztoku HMAF ve směsi acetonu a 1M kyseliny sírové (1 : 1) se přidá při teplotě místnosti omezené množství glykoldimerkaptoacetátu. Směs se několik hodin míchá a pak se zpracovává obvyklým způsobem, čímž se získá sloučenina vzorce 51 jako žlutá pryž.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,72 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 4H), 3,87 (s, 1H), 3,92 (q, $J_{AB} = 13,2$, 2H), 4,36 (s, 4H), 7,08 (s, 1H).

20 Sloučenina vzorce 52 je rovněž žlutá pryž.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,72 (m, 2H), 1,10 (m, 2H), 1,37 (s, 6H), 1,53 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,19 (s, 6H), 3,25 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 4,37 (m, 4H), 4,65 (s, 4H), 7,09 (s, 2H).

25 Sloučenina 37: K roztoku HMAF ve směsi acetonu a 1M kyseliny sírové (1 : 1) se přidá jeden ekvivalent cysteinu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se přidá velké množství ethylacetátu a vodná vrstva se odstraní přidáním síranu hořečnatého. Mimoto se přidá ještě pevný hydrogenuhlčitan sodný k neutralizaci kyseliny sírové. Pak se roztok zfiltruje, odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se získá sloučenina vzorce 37 jako žlutá pryž.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) delta: 0,78 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 1,06 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,91–4,02 (m, 8H), 7,04 (s, 1H).

35 Sloučeniny 56, 57 a 58: K roztoku HMAF ve směsi acetonu a 1M kyseliny sírové (1 : 1) se přidá ekvivalentní množství p-hydroxythiofenolu. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pak se směs extrahuje ethylacetátem a organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým se roztok odpaří a odparek se chromatografuje, čímž se získají sloučeniny vzorce 56, 57 a 58.

Sloučenina vzorce 56 je žlutá pryž.

40 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,70 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,51 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,92 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H).

Sloučenina vzorce 57 je rovněž žlutá pryž.

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) delta: 0,67 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 4,08 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Sloučenina vzorce 58 je rovněž žlutá pryž.

¹H-NMR (CDCl₃) delta: 0,62 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,789 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 4,07 (s, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

5

Příklad II

Zkoušky in vitro

K průkazu cytotoxických účinků byly různé koncentrace illudinů přidávány ke kulturám MV522 (buněčná linie lidského karcinomu plic) a 8392 (leukemie/lymfgom B-buněk) na 48 hodin a pak byl stanoven růst a životnost buněk vylučováním tripanové modři. V jiném pokusu byly buňky nanoseny v tekuté kultuře na plotny s 96 vyhloubeními, vystaveny různým koncentracím illudinů na 2 hodiny, uvedeny na 1 až 2 hodiny do styku s ³H-thymidinem a pak odděleny na skleněných filtrech. Filtrační papíry byly vloženy do lahvíček s obsahem scintilační kapaliny a zbývající radioaktivita byla stanovena pomocí scintilačního počítače záření beta. Výsledky shrnuje tabulka.

15

slouč.	2 h · IC ₅₀ (nm/l)		48 h · IC ₅₀ (nm/l)	
	MV522	8392	MV522	8392
8	870 ± 90	12200 ± 740	630 ± 80	15100 ± 2200
9	500 ± 33	47100 ± 10950	850 ± 180	15100 ± 2200
10	8900 ± 1500	29400 ± 1600	165 ± 55	14450 ± 1650
13	5120 ± 650	11900 ± 1300	270 ± 130	4200 ± 400
11	4900 ± 900	>100000	1200 ^a	40400 ± 6700
14	115 ± 30	9650 ± 1200	460 ± 120	1100 ± 250
21	2400 ± 940	34300 ± 9400	930 ± 250	NT
22	660 ± 180	31700 ± 1400	680 ± 180	NT
23	2920 ± 1140	138200 ± 13000	2750 ± 510	NT
24	1780 ± 200	12780 ± 2140	1210 ± 260	NT
25	1300 ± 310	>25 μm/l	1180 ± 120	NT
32	595 ± 185	>50 μm/l	205 ± 30	NT
33	>4000	29900 ± 3300	4600 ± 200	NT

^a N = 2 vzhledem k nestálosti.

20 Jak je zřejmé, jsou analogy illudinu vzorce 8 až 33 účinnými protinádorovými látkami.

Příklad III

Zkoušky in vivo

5 Několik analogů bylo vybráno pro zkoušky in vivo. Jako kontrola byl užit mitomycin C. Léčení bylo zahájeno 10 dnů po naočkování, látky byly podávány intraperitoneálně denně po 5 následujících dnů. Zvířata byla sledována 3 týdny po začátku léčení. U žádného z použitých analogů nebylo dosaženo maximální tolerované dávky MTD.

10 Myši samice BALB/c nu/nu ve stáří 4 týdny s hmotností 18 až 22 g byly získány od Simonsen, Inc. (Gilroy, CA) a byly udržovány v athymické myší kolonii v University of California (San Diego, CA) bez přístupu patogenních organismů při použití filtrů HEPA. Zvířatům bylo podáváno podle libosti sterilizované krmivo i sterilizovaná voda, zvířata byla umístěna po pěti v klecích z plastické hmoty, opatřených víkem, tvořeným polyesterovým filtrem. Personál, pečující o zvířata používá čisté sterilizované pláště, rukavice, obličejové masky, boty a pokrývky hlavy.
15 Všechny pokusy byly prováděny podle pokusů NIH: Guide for Care and Use of Animals, University Institutional Animal Care and Use Committee (protokol 3-006-2).

20 Buněčná linie MV522 plicního karcinomu byla odvozena podle publikace Kelner a další, Anticancer. Res., 15, 867 až 872 a 873 až 878, 1995 a byla udržována v prostředí RPMI 1640 bez antibiotik (Mediatech, Herndon, VA), doplněném 10% fetálního séra skotu a 2 mM glutaminu, linie byla udržována při teplotě 37 °C v inkubátoru s řízenou vlhkostí a s obsahem oxidu uhličitého.

25 Myši byly náhodně rozděleny do skupin po pěti zvířatech při počátečních zkouškách a pak do skupin po 16 až 20 zvířatech pro potvrzení účinnosti analogů. Každé zvíře bylo označeno na uchu a individuálně sledováno v průběhu pokusů. Myšim byly podkožně podávány injekce původní buněčné linie MV 522, 10 milionů buněk bylo naočkováno v oblasti ramene. Deset dnů po podkožní implantaci buněk MV 522 měly podkožní nádory velikost přibližně 3 x 3 mm a zvířatům byly podány různé účinné látky v různých dávkách. Účinek jednotlivých látek na prodloužení života byl vypočítán z průměrné doby přežití jednotlivých skupin.
30

Přesto že buňky MV522 způsobují uhynutí myši metastázami, byl sledován také primární podkožní nádor na rameni od prvního dne léčení a pak po jednotlivých týdnech. Rozměr nádoru byl měřen ve dvou průměrech, na sebe navzájem kolmých. Hmotnost nádoru byla odhadována podle
35 vzorce

$$w = (\text{šířka})^2 \times \text{délka} / 2.$$

40 Relativní hmotnosti RW byly vypočítány s ohledem na standardizovanou variabilitu rozměru nádorů mezi jednotlivými skupinami na začátku léčení při použití rovnice $RW = W_t/W_i$, kde W_i je hmotnost nádoru u daného zvířete na počátku léčení a W_t je hmotnost nádoru v určeném pozdějším období. Zvířata byla po uhynutí mikroskopicky sledována a orgány byly prohlédnuty ke zjištění metastáz.

45 Křivky přežívání mezi jednotlivými skupinami zvířat byly srovnávány podle publikace Kaplana a Meira. Pro srovnání relativní hmotnosti nádoru mezi skupinami zvířat byla použita běžná metoda ANOVA a pak podle Tukey-Kramera další následná analýza post ANOVA (Kelner a další, Anticancer Res., 15, 867 až 872, 873 až 878, 1995). Hodnoty pravděpodobnosti p nižší než 0,05 byly považovány za statisticky významné.

sloučenina	dávka(mg/kg)	p (hmotn.nádoru)
HMAF	6	< 0.01
	8	< 0.01
	10	< 0.001
9	4	< 0.001
	8	< 0.001
	16	< 0.001
10	3	< 0.001
	6	< 0.001
11	1.2	< 0.001
12	3.75	< 0.001
	7.5	< 0.001
16	4	< 0.001
	8	< 0.01
	16	< 0.01
18	18	< 0.001
	20	< 0.001
	24	< 0.001
	32	< 0.001
19	4	< 0.05
	8	< 0.001 toxicita
	16	< 0.001 toxicita
21	4	< 0.01
	8	< 0.001
	16	< 0.001
22	4	< 0.001

sloučenina	dávka (mg/kg)	p (hmotn. nádoru)
	8	<0.001
	16	toxic
23	4	<0.001
	8	<0.001
	16	<0.001
24	0.2	<0.001
25	4	<0.001
	8	<0.001
	16	<0.001
26	0.4	<0.001
29	4	<0.001
	8	<0.001
	16	<0.001
32	4	< 0.05
	8	> 0.05
	16	< 0.001
	20	<0.001
	24	<0.001
33	4	< 0.01
	8	< 0.01
	16	< 0.05
mitomycin C	1.6	> 0.05
	2.0	toxicita

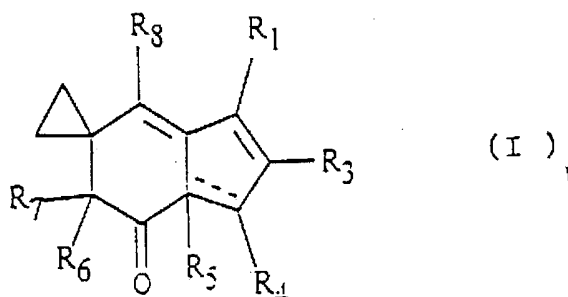
5 Je zřejmé, že analog 21 je účinnější než HMAF zvláště s ohledem na skutečnost, že nebylo dosaženo MTD. Analogy 16, 32 a 33 byly rovněž účinné. Větší dávky mitomycinu C měly rovněž příznivý vliv na rozměr nádoru. Tyto dávky však byly toxické a všechna zvířata uhynula přede dnem 31. Nižší dávky mitomycinu C byly neúčinné.

Vynález byl popsán na základě různých specifických a výhodných provedení. Je však zřejmé, že by bylo možno navrhnout ještě řadu dalších změn a modifikací, rovněž spadajících do rozsahu vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Analogy illudinu obecného vzorce I



kde

R₁ znamená (CH₂)_n-X-Y, kde

10 n znamená 0 až 4,

X znamená O nebo S nebo N a

Y znamená -CH₂OC(O)-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný dvěma hydroxyskupinami nebo 1 až 2 atomy halogenu, monosacharid, -CH₂C(O)-O-(CH₂)₂-O-C(O)CH₂SH, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂W, kde W znamená atom halogenu; -alkyl-O-alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku v každé alkylové části, aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, arylalkyl o 6 až 10 atomech uhlíku v arylové a 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, -C(O)-O-aryl s arylovou částí o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou 1 až 2 hydroxyskupinami, atomy halogenu, alkylovými skupinami nebo O-alkylovými skupinami vždy o 1 až 4 atomech uhlíku, -CH₂CO₂-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, -CH₂CO₂H, Si(alkyl)₃ o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části nebo zbytek aminokyseliny,

15

20

R₃ znamená vodík nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

25

R₄ znamená SCH₂CO₂-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, -S-aryl o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,R₅ znamená vodík, hydroxyskupinu nebo chybí,

30

R₆ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,R₇ znamená hydroxyskupinu nebo -OSi(alkyl)₃ o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části nebo

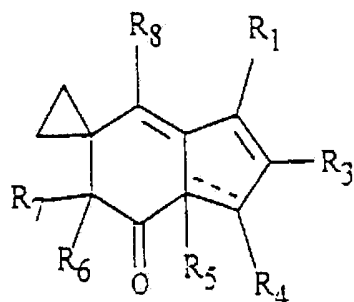
35

R₆ a R₇ společně tvoří ethylendioxyskupinu,R₈ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo atomem halogenu,

40

přerušovaná čára znamená přítomnost nebo nepřítomnost vazby, jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

2. Analogy illudinu podle nároku 1, v nichž $n = 1$, vazba, představovaná přerušovanou čarou je přítomna a R_5 chybí.
3. Analogy illudinu podle nároku 2, v nichž R_3 znamená methyl, R_4 znamená Z, R_6 znamená methyl, R_7 znamená OH a R_8 znamená methyl.
4. Analogy illudinu podle nároku 3, v nichž X je O.
5. Analogy illudinu podle nároku 4, v nichž Y znamená $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$.
6. Analogy illudinu podle nároku 4, v nichž Y znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.
7. Analogy illudinu podle nároku 6, v nichž Y znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.
8. Analogy illudinu podle nároku 4, v nichž Y znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, substituovaný dvěma hydroxyskupinami.
9. Analogy illudinu podle nároku 8, v nichž Y znamená skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.
10. Analogy illudinu podle nároku 4, v nichž Y znamená zbytek fruktózy.
11. Analogy illudinu podle nároku 4, v nichž Y znamená skupinu $-(\text{CH}_2)_2\text{Br}$.
12. Analogy illudinu podle nároku 4, v nichž Y znamená $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-$ alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části.
13. Analogy illudinu podle nároku 12, v nichž Y znamená $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{O}-\text{CH}_3$.
14. Analogy illudinu podle nároku 4, v nichž Y znamená $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ fenyl.
15. Analogy illudinu podle nároku 3, v nichž Y znamená atom síry.
16. Analogy illudinu podle nároku 15, v nichž Y znamená fenyl, substituovaný hydroxyskupinou nebo methylovou skupinou.
17. Analogy illudinu podle nároku 15, v nichž Y znamená benzyl.
18. Analogy illudinu podle nároku 15, v nichž Y znamená $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$.
19. Analogy illudinu podle nároku 15, v nichž Y znamená $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.
20. Analogy illudinu podle nároku 15, v nichž Y znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, substituovaný dvěma hydroxyskupinami.
21. Analogy illudinu podle nároku 20, v nichž Y znamená $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.
22. Analogy illudinu podle nároku 1, v nichž $n = 1$, vazba, představovaná přerušovanou čarou chybí, X = S, Y znamená $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, R_3 je methyl, R_4 je $\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, R_6 je methyl a R_7 znamená hydroxyskupinu.
23. Analogy illudinu podle nároku 22, v nichž $R_5 = \text{H}$.
24. Analogy illudinu podle nároku 22, v nichž $R_5 = \text{OH}$.
25. Analogy illudinu obecného vzorce I'



(I')

kde

R₁ znamená skupinu (CH₂)_n(Y), kde

n = 0 až 4 a

5 Y znamená CHO, NO₂, NH₂, COOH, -alkenyl-CHO o 2 až 4 atomech uhlíku v alkenylové části, -CH(O-alkyl)₂ o 1 až 4 atomech uhlíku v každé alkylové části, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku nebo 5-členný heteroaryl, obsahující nejméně jeden heteroatom ze skupiny N, S nebo O neperoxidové povahy, přičemž cykloalkylové nebo heteroarylové zbytky jsou popřípadě substituovány 1 až 2 alkylovými zbytky o 1 až 4 atomech uhlíku

10

nebo skupinami CHO nebo OH nebo atomy halogenu,

R₃ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,

R₄ znamená SCH₂CO₂-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo atom vodíku,

R₅ znamená H, OH nebo chybí,

R₆ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

15 R₇ znamená hydroxyskupinu nebo

R₆ a R₇ společně tvoří ethylendioxyskupinu,

R₈ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo atomem halogenu,

přerušovaná čára znamená chemickou vazbu, která je přítomna nebo chybí,

20 za předpokladu, že v případě, že n=0, pak Y neznámá NO₂, jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

26. Analogy illudinu podle nároku 25, v nichž vazba představovaná přerušovanou čarou je přítomna.

25

27. Analogy illudinu podle nároku 26, v nichž R₃ je methyl R₄ = H, R₆ je methyl, R₇ = OH a R₈ je methyl.

28. Analogy illudinu podle nároku 27, v nichž n = 1.

30

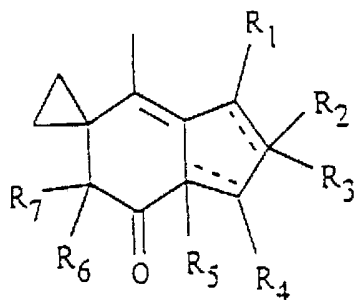
29. Analogy illudinu podle nároku 28, v nichž Y = CHO.

30. Analogy illudinu podle nároku 29, v nichž Y znamená cyklohexyl.

35

31. Analogy illudinu podle nároku 27, v nichž n = 2 a Y znamená CHO.

32. Analogy illudinu obecného vzorce



kde

R_1 znamená skupinu $(CH_2)_n(Y)$, kde

n znamená 2 až 4,

5 Y znamená OH nebo OAc a

R_2 chybí nebo

10 $R_1-C-C-R_2$ společně tvoří 5- až 7-členný kruh, popřípadě obsahující jeden nebo větší počet heteroatomů ze skupiny N, S nebo O neperoxidové povahy a popřípadě substituovaný alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku, OH nebo atomem halogenu,

R_3 znamená vodík nebo alky o 1 až 4 atomech uhlíku,

R_4 znamená vodík nebo CH_2CO_2 -alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části,

R_5 znamená H, OH nebo chybí,

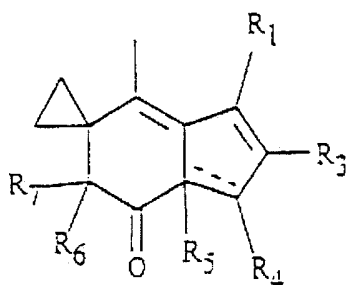
R_6 znamená alky o 1 až 4 atomech uhlíku,

15 R_7 znamená hydroxyskupinu nebo

R_6 a R_7 společně tvoří ethylendioxyskupinu,

vazby, představované přerušovanými čarami jsou nezávisle přítomné nebo chybí, jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

20 **33.** Analogy illudinu obecného vzorce



kde

R_1 znamená atom vodíku,

R_3 je alky o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,

25 R_4 znamená CH_2CO_2 -alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo vodík,

R_5 znamená H, OH nebo chybí,

R_6 znamená atom vodíku,

R_7 znamená hydroxyskupinu nebo

R_6 a R_7 společně tvoří ethylendioxykupinu,

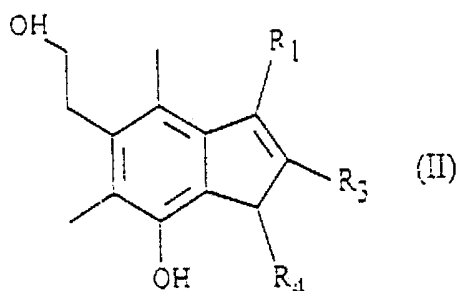
vazba, představovaná přerušovanou čarou je přítomna nebo chybí, jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

- 5 **34.** Analogy illudinu podle nároku 33, v nichž R_1 , R_3 a R_4 znamenají atomy vodíku, vazba, představovaná přerušovanou čarou je přítomna a R_5 chybí.

35. Analogy illudinu podle nároku 34, v nichž R_6 je H a R_7 je OH.

- 10 **36.** Analogy illudinu podle nároku 35, v nichž R_6 a R_7 společně tvoří ethylendioxykupinu.

37. Analogy illudinu obecného vzorce II



kde

- 15 R_1 znamená alkyl-Z o 1 až 4 atomech uhlíku, kde Z znamená OH nebo atom halogenu, nebo -S-aryl o 5 až 12 atomech uhlíku, s arylovou skupinou, popřípadě substituovanou OH, atomem halogenu nebo alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku,

R_3 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku a

- 20 R_4 znamená -S-(CH₂)_n-COOH, kde n = 1 až 4 nebo -S-aryl o 5 až 12 atomech uhlíku s arylovou skupinou, popřípadě substituovanou OH, atomem halogenu nebo alkylovou skupinou o 1 až 4 atomech uhlíku,

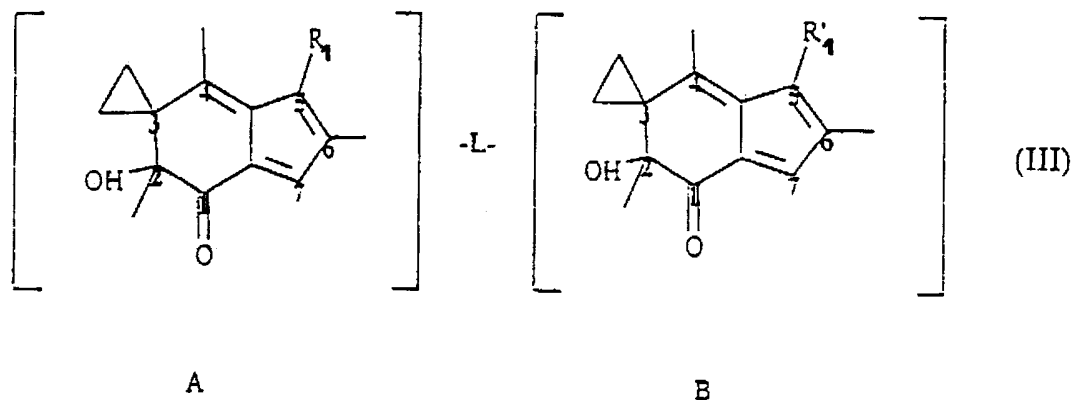
a farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

38. Analogy illudinu podle nároku 37, v nichž R_3 znamená methyl.

25

39. Analogy illudinu podle nároku 37, v nichž R_1 a R_4 znamenají -S-fenyl.

40. Analogy illudinu obecného vzorce III



30 kde

L znamená vazný řetězec, kovalentně spojující sloučeninu A a B přes polohu 5 nebo 7 jedné sloučeniny a polohu 3 nebo 7 druhé sloučeniny,

R_1 a R_1' znamenají nezávisle skupinu $-(CH_2)_n-Z$, kde

5 $n = 1$ až 4, a

Z znamená atom halogenu, OH nebo chybí.

41. Analogy illudinu podle nároku 40, v nichž L znamená $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, kde m a n nezávisle znamenají 1 až 4.

10

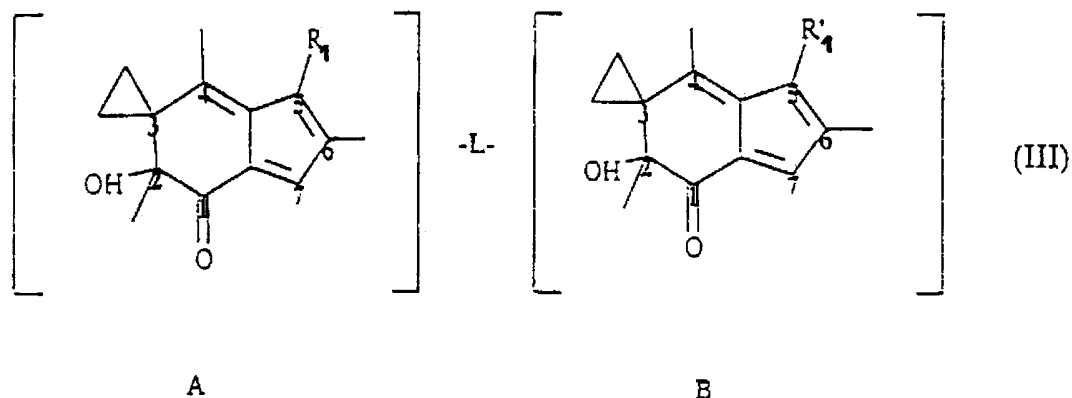
42. Analogy illudinu podle nároku 40, v nichž L znamená $-CH_2-S-CH_2C(O)-O-(CH_2)-O-C(O)CH_2-S-CH_2-$

43. Analogy illudinu podle nároku 40, v nichž sloučeniny A a B jsou vázány v polohách 5 a 3.

15

44. Analogy illudinu podle nároku 42, v nichž sloučeniny A a B jsou vázány v polohách 5 a 7.

45. Analogy illudinu obecného vzorce III

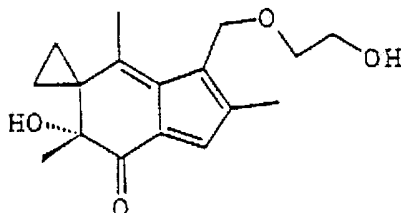


20 kde

L znamená skupinu $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$, kde n a m nezávisle znamenají 1 až 4 nebo znamená skupinu $-CH_2-S-CH_2C(O)-O-(CH_2)_2-O-C(O)CH_2-S-CH_2-$, kovalentně spojující sloučeniny A a B v polohách 5 a

25 R_1 a R_1' nezávisle znamenají skupinu $-(CH_2)_n-Z$, kde $n = 1$ až 4 a Z znamená atom halogenu, OH nebo chybí.

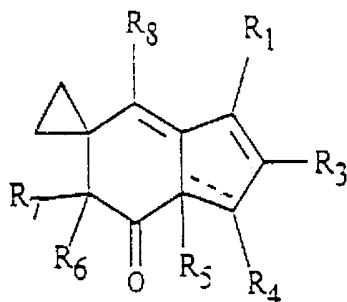
46. Analog illudinu vzorce



nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

30

47. Analog illudinu obecného vzorce



kde

R₁ znamená skupinu (CH₂)_n(Y), kde

n = 0 až 4 a

5 Y znamená CHO, NH₂, COOH, -alkenyl-CHO a alkenylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku, -CH(O-alkyl)₂ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku nebo 5-členný heteroaryl, obsahující nejméně jeden heteroatom ze skupiny N, S nebo O neperoxidové povahy, přičemž cykloalkyl nebo heteroaryl, jsou

10 popřípadě substituovány 1 až 2 alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, skupinami CHO, OH nebo atomy halogenu,

R₃ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,

R₄ znamená SCH₂CO₂-alkyl s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,

R₅ znamená H, OH nebo chybí,

R₆ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

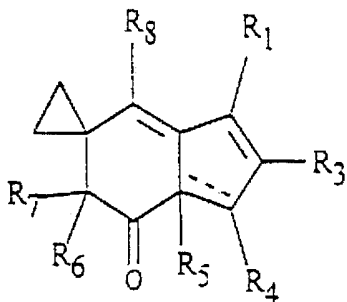
15 R₇ znamená hydroxyskupinu, nebo

R₆ a R₇ společně tvoří ethylendioxyskupinu,

R₈ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný skupinou OH nebo atomem halogenu a

20 vazba, představovaná přerušovanou čarou je přítomna nebo chybí, jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

48. Analogy illudinu obecného vzorce



kde

25 R₁ znamená (CH₂)_n(Y), kde

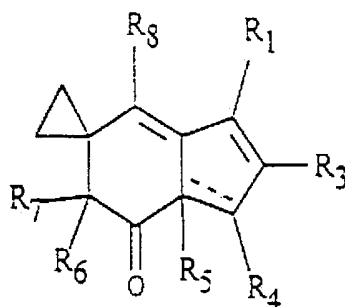
n = 2 až 4 a

30 Y znamená CHO, NH₂, COOH, -alkenyl-CHO s alkenylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku, -CH(O-alkyl)₂ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku nebo 5-členný heteroaryl, obsahující nejméně jeden heteroatom ze skupiny N, S nebo O neperoxidové povahy, přičemž cykloalkyl nebo heteroaryl jsou

popřípadě substituovány 1 až 2 alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, skupinami CHO, OH nebo atomy halogenu,

- R₃ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,
 R₄ znamená SCH₂CO₂-alkyl s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,
 5 R₅ znamená H, OH nebo chybí,
 R₆ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 R₇ znamená hydroxyskupinu, nebo
 R₆ a R₇ společně tvoří ethylendioxyskupinu,
 R₈ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný skupinou OH nebo atomem
 10 halogenu a
 vazba, představovaná přerušovanou čarou je přítomna nebo chybí, jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

49. Analogy illudinu obecného vzorce

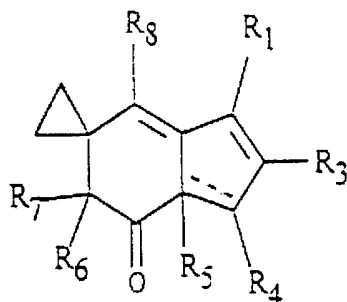


15

kde

- R₁ znamená skupinu (CH₂)_n(Y), kde
 n = 0 až 4, kde
 Y znamená CHO, NH₂, COOH, -alkenyl-CHO s alkenylovou částí o 2 až 4 atomech
 20 uhlíku, -CH(O-alkyl)₂ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, cykloalkyl o 3 až 6
 atomech uhlíku nebo 5-členný heteroaryl, obsahující nejméně jeden heteroatom ze sku-
 piny N, S nebo O neperoxidové povahy, přičemž cykloalkyl nebo heteroaryl jsou popří-
 padě substituovány 1 až 2 alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, skupinami
 CHO, OH nebo atomy halogenu,
 25 R₃ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,
 R₄ znamená SCH₂CO₂-alkyl s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,
 R₅ znamená H, OH nebo chybí,
 R₆ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 R₇ znamená hydroxyskupinu, nebo
 30 R₆ a R₇ společně tvoří ethylendioxyskupinu,
 R₈ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný skupinou OH nebo atomem
 halogenu a
 vazba, představovaná přerušovanou čarou je přítomna nebo chybí, jakož i farmaceuticky
 35 přijatelné soli těchto látek.

50. Analogy illudinu obecného vzorce



kde

R₁ znamená skupinu (CH₂)_n(Y), kde

n = 0 až 4, kde

5 Y znamená CHO, NH₂, COOH, -alkenyl-CHO s alkenylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku, -CH(O-alkyl)₂ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku nebo 5-členný heteroaryl, obsahující nejméně jeden heteroatom ze skupiny N, S nebo O neperoxidové povahy, přičemž cykloalkyl nebo heteroaryl jsou popřípadě substituovány 1 až 2 alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, skupinami

10 CHO, OH nebo atomy halogenu,

R₃ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,

R₄ znamená SCH₂CO₂-alkyl s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,

R₅ znamená H, OH nebo chybí,

R₆ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

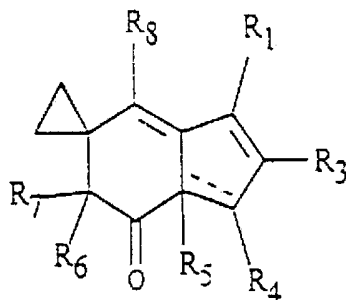
15 R₇ znamená hydroxyskupinu, nebo

R₆ a R₇ společně tvoří ethylendioxyskupinu,

R₈ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný skupinou OH nebo atomem halogenu a

20 vazba, představovaná přerušovanou čarou je přítomna nebo chybí, jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

51. Analogy illudinu obecného vzorce



kde

25 R₁ znamená skupinu (CH₂)_n(Y), kde

n = 0 až 4, kde

Y znamená CHO, NO₂, NH₂, COOH, -alkenyl-CHO s alkenylovou částí o 2 až 4 atomech uhlíku, -CH(O-alkyl)₂ s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku nebo 5-členný heteroaryl, obsahující nejméně jeden heteroatom ze skupiny N, S nebo O neperoxidové povahy, přičemž cykloalkyl nebo heteroaryl jsou popří-

30

padě substituovány 1 až 2 alkylovými skupinami o 1 až 4 atomech uhlíku, skupinami CHO, OH nebo atomy halogenu,

R₃ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo vodík,

R₄ znamená SCH₂CO₂-alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo atom vodíku,

5 R₅ znamená H, OH nebo chybí, nebo

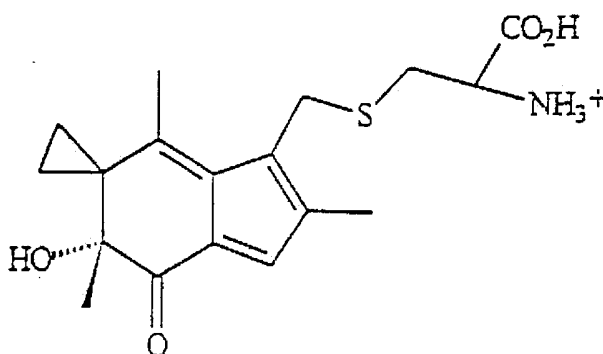
R₆ a R₇ společně tvoří ethylendioxy skupinu,

R₈ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný skupinou OH nebo atomem halogenu a

vazba, představovaná přerušovanou čarou je přítomna nebo chybí,

10 jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

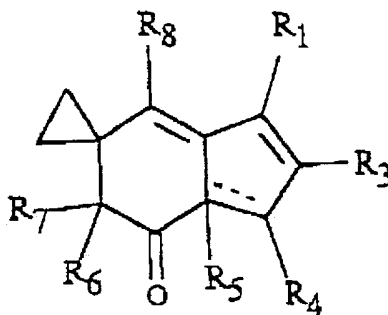
52. Analog illudinu vzorce



nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

15

53. Analogy illudinu obecného vzorce I



(I)

kde

R₁ znamená (CH₂)_n-(X)-(Y) nebo atom vodíku,

20 n znamená celé číslo 0 až 4,

X znamená atom kyslíku, síry nebo dusíku,

Y znamená zbytek aminokyseliny,

R₃ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

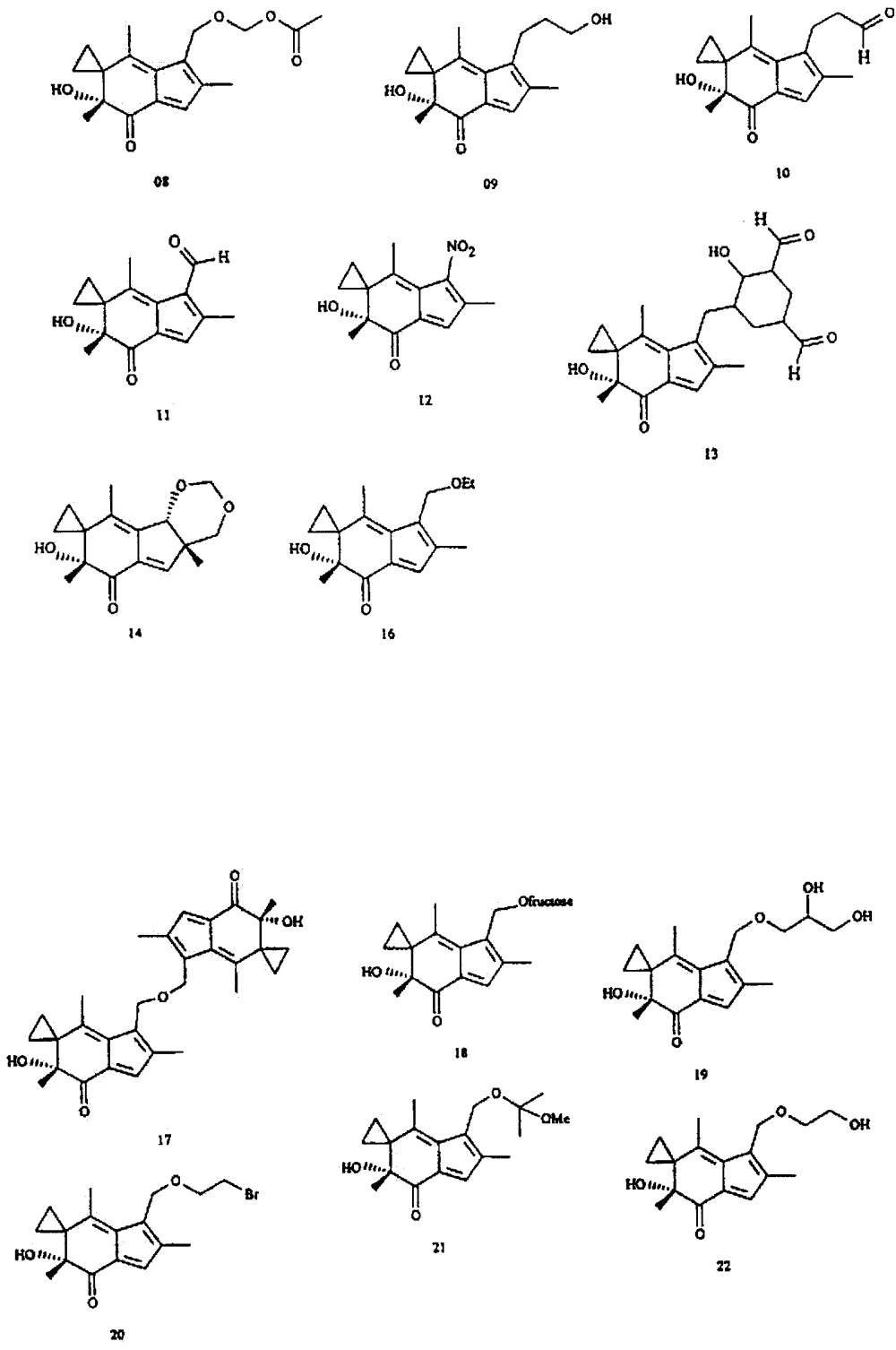
25 R₄ znamená atom vodíku, SCH₂CO₂-alkyl s alkylovou částí o 1 až 4 atomech uhlíku, O-aryl o 5 až 12 atomech uhlíku nebo S-aryl o 5 až 12 atomech uhlíku, přičemž arylové skupiny jsou popřípadě substituovány atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo alkylovým zbytkem o 1 až 4 atomech uhlíku,

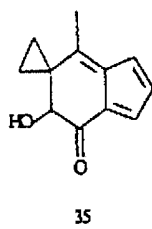
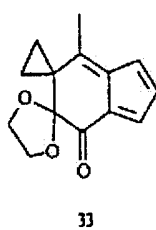
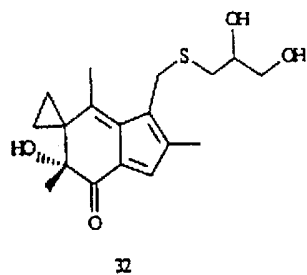
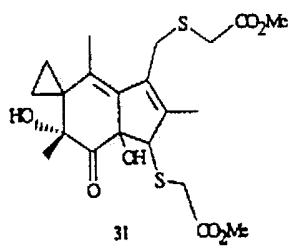
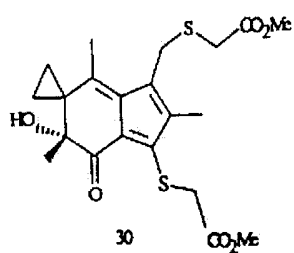
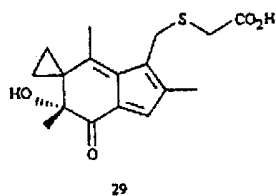
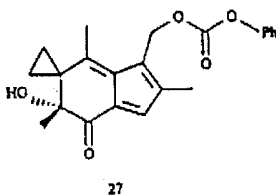
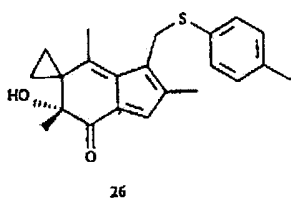
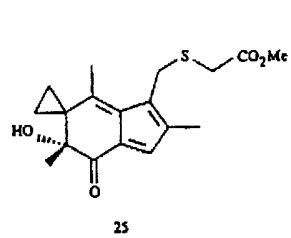
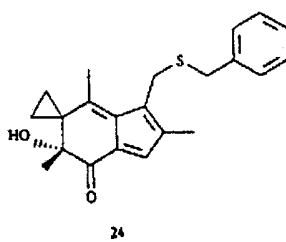
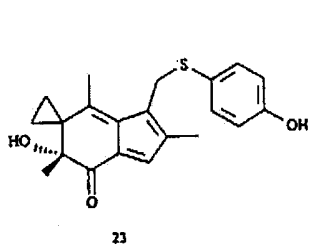
- R₅ znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu nebo chybí,
 R₆ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo atom vodíku,
 R₇ znamená hydroxyskupinu nebo trialkylsilyl s alkylovými částmi o 1 až 4 atomech uhlíku,
 nebo
 5 R₆ a R₇ společně tvoří ethylendioxyskupinu,
 R₈ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný hydroxyskupinou nebo
 atomem halogenu a
 vazby, naznačené přerušovanou čarou jsou přítomny nebo nepřítomny,
 jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.
 10
- 54.** Farmaceutická léčivá forma, **vyznačující se tím**, že obsahuje protinádorově účinné množství sloučeniny podle nároků 1, 25, 32, 33, 37, 40, 45 nebo 46 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.
- 15 **55.** Farmaceutická léčivá forma podle nároku 54, **vyznačující se tím**, že jako nosič obsahuje kapalné nosné prostředí.
- 56.** Farmaceutická léčivá forma podle nároku 55, **vyznačující se tím**, že obsahuje nosič, upravený pro parenterální podání.
 20
- 57.** Farmaceutická léčivá forma podle nároku 56, **vyznačující se tím**, že obsahuje nosič, vhodný pro nitrožilní podání.
- 58.** Farmaceutická léčivá forma podle nároku 54, **vyznačující se tím**, že obsahuje nosič, vhodný pro perorální podání.
 25
- 59.** Farmaceutická léčivá forma podle nároku 58, **vyznačující se tím**, že je ve formě tablety nebo kapsle.
- 30 **60.** Použití analogů illudinu podle některého z nároků 1, 25, 32, 33, 37, 40, 45 nebo 46 pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nádorového růstu.
- 61.** Použití podle nároku 60, při němž je farmaceutický prostředek určen pro léčení zhoubných nádorů.
 35
- 62.** Použití podle nároku 61, při němž je farmaceutický prostředek určen pro léčení pevných nádorů.

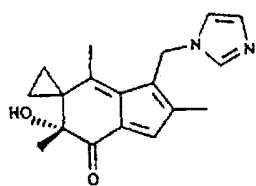
40

6 výkresů

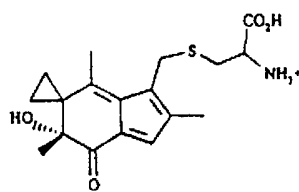
Obr. 1



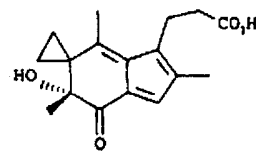




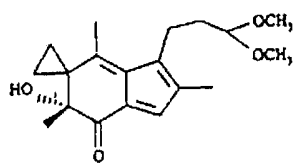
36



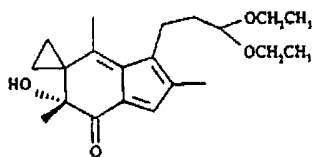
37



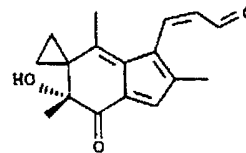
38



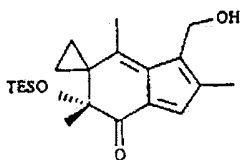
39



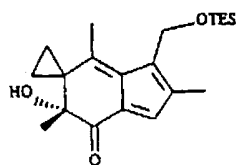
40



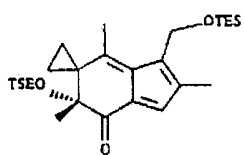
41



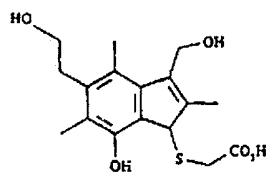
42



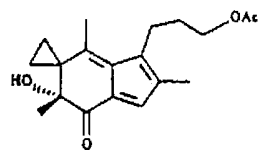
43



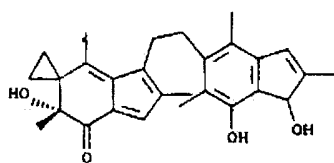
44



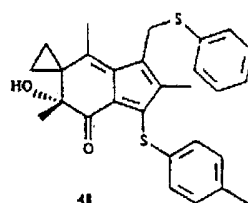
45



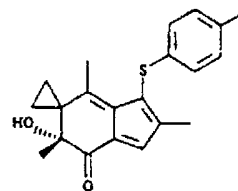
46



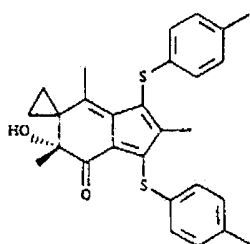
47



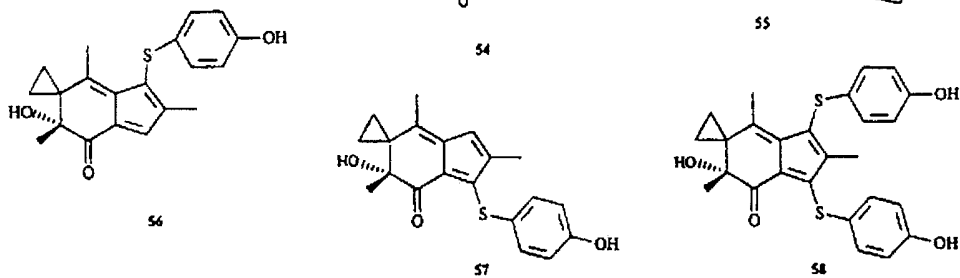
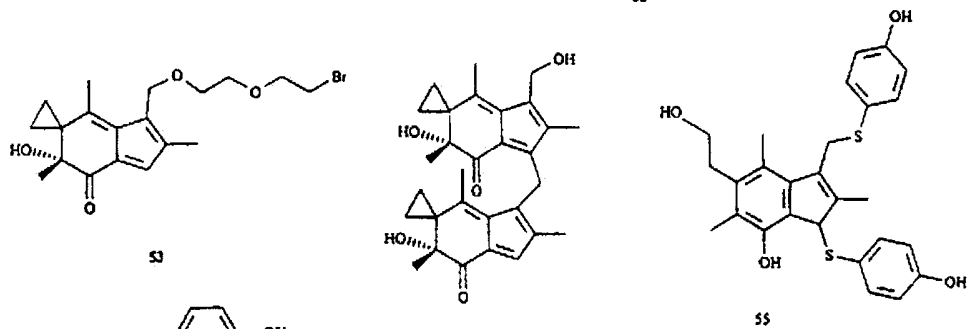
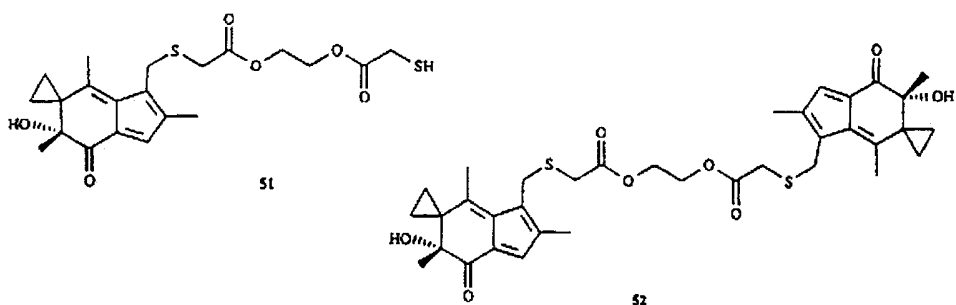
48



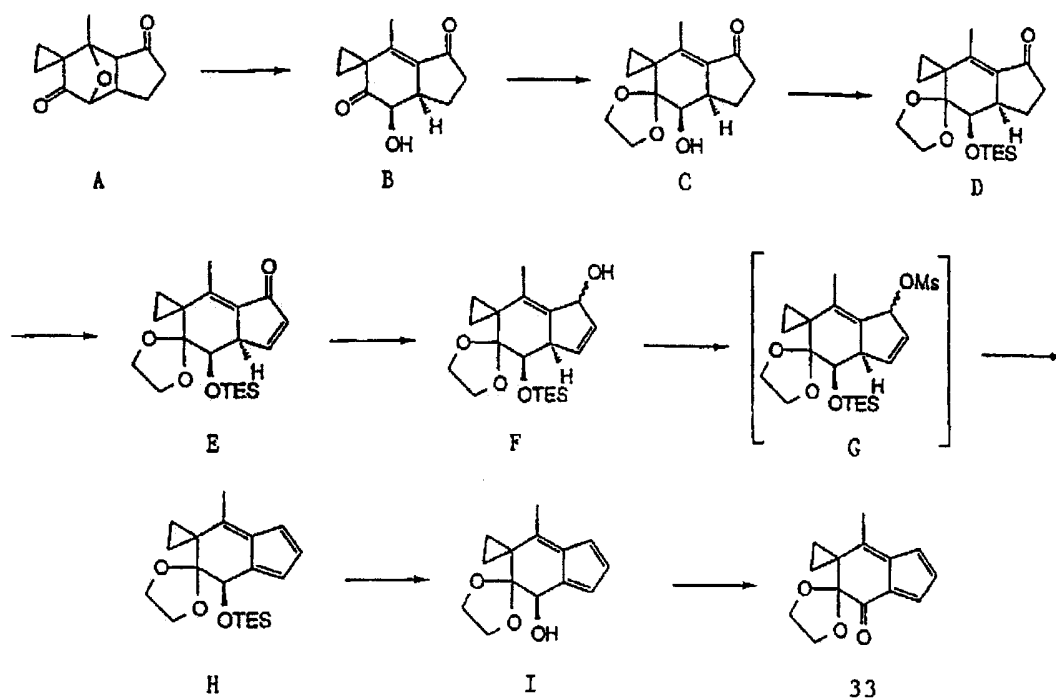
49



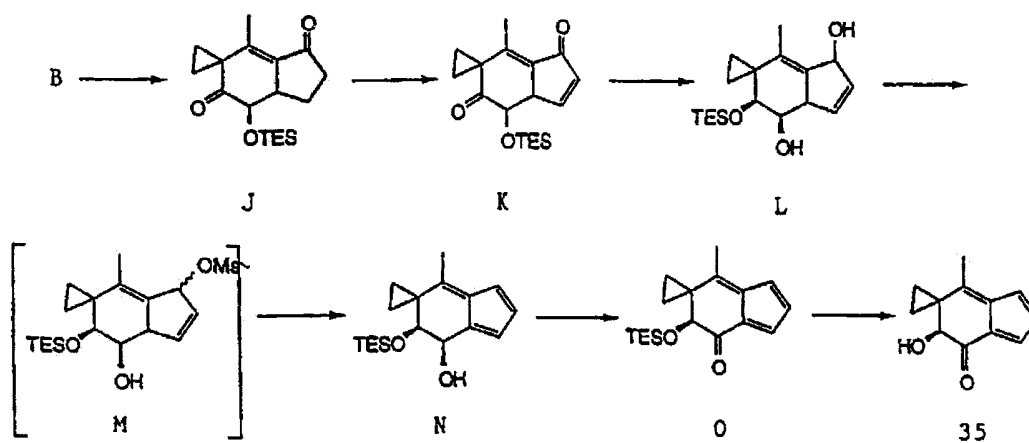
50



Obr. 2A



Obr. 2B



Konec dokumentu