PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2000 -2657

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
C 07 C 211/40
C 07 C 211/45
A 61 K 31/13
A 61 K 31/135
A 61 P 9/10
A 61 P 3/06

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA

ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.07.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.07.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/207169**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.03.2001**
(Věstník č. 3/2001)

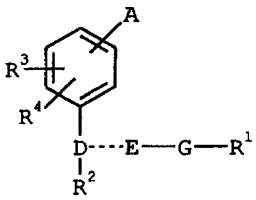
(71) Přihlašovatel:
SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce:
Kurata Hitoshi, Tokyo, JP;
Kohama Takafumi, Tokyo, JP;
Kono Keita, Tokyo, JP;
Kitayama Ken, Tokyo, JP;

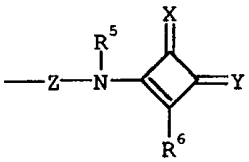
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty cyklobutenu, jejich příprava a jejich terapeutické použití



(I)



(A-1)

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^1 a R^2 každé představují různé organické skupiny; R^3 a R^4 každé představují vodík nebo různé organické skupiny; A představuje skupinu obecného vzorce A-1, ve které R^5 přestavuje vodík, hydroxyl nebo alkyl, R^6 představuje hydroxyl, alkoxyl, alkylthio nebo amin, X a Y každé představuje atom kyslíku nebo atom síry a Z představuje jednoduchou vazbu mezi atomem dusíku a benzenovým cyklem uvedeným v obecném vzorci I nebo alkylen; G představuje jednoduchou vazbu alkylen nebo substituovaný alkylen; přerušovaná čára představuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu; pokud přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu, pak D představuje atom uhlíku; a E představuje skupinu =N-O-; pokud přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu, pak D představuje skupinu CH nebo atom dusíku; a E představuje atom kyslíku, atom síry, skupinu -N-H- nebo skupinu -CO-; a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo jiné deriváty, které mají schopnost inhibovat přenašeč žlučových kyselin v ileu a tak je lze použít pro léčení nebo prevenci hypercholesterolaemie.

CZ 2000 - 2657 A3

18.10.00
PV 2000-2657

Deriváty cyklobutenu, jejich příprava a jejich terapeutické použití

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká série nových derivátů cyklobutenu, které mají vynikající inhibiční aktivitu proti přenašeči žlučových kyselin v ileu.

Dosavadní stav techniky

Hyperlipémie je jedním ze tří rizikových faktorů způsobujících ischemickou chorobu srdeční. Všeobecně se předpokládá, že zejména vhodné je pro léčení nebo prevenci ischemické choroby srdeční snížení vysoké hladiny cholesterolu v krvi. Komerčně dostupná léčiva pro hyperlipémii v současnosti zahrnují inhibitory HMG-CoA reduktasy a aniontově výměnné pryskyřice a jsou používána pro léčení nebo prevenci hyperlipémie nebo arteriosklerosy [Am. J. Cardiol., **76**, 899-905 (1995)].

Inhibitory HMG-CoA reduktasy neinhibují pouze syntézu cholesterolu, ale také zvýšení množství LDL (lipoprotein o nízké hustotě) receptorů v játrech, které zvyšují absorpci krevního cholesterolu a urychlují jeho vylučování do žluči [Science, **232**, 34 (1986)]. Protože jsou tyto sloučeniny všeobecně považovány za užitečné a bezpečné, používají se pro velké množství pacientů.

Aniontově výměnné pryskyřice, na druhou stranu absorbují žlučovou kyselinu, čímž narušují reabsorpci žlučové kyseliny ve vnitřnostech, a tak podporují přeměnu cholesterolu na žlučovou kyselinu v játrech, což je mechanismus, kterým lze cholesterol odstranit z krve. Celkovým výsledkem je účinné snížení množství cholesterolu v krvi [N. Engl. J. Med., **302**, 1210-1222 (1980)]. Cholestyramin je příkladem takové aniontově výměnné pryskyřice, která již byla pro uvedený cíl použita

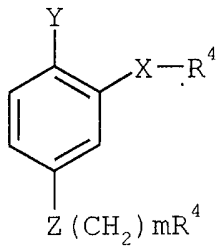
v praxi. Protože se tato sloučenina v těle špatně absorbuje volí se takový způsob léčení u dětské hyperlipémie, kde jsou vyžadovány vyšší standardy bezpečnosti. Nicméně je třeba v jedné dávce podat velké množství cholestyraminu a navíc pryskyřice způsobuje špatný pocit v ústech, což obvykle pacienty odrazuje od pravidelného užívání. Navíc dochází k interakci s absorpcí tuku z gastrointestinálního traktu, a tak dochází ke snížené absorpci vitaminů rozpustných v tucích a případně i k utlumení absorpce minerálů. Také může dojít k prodlevě nebo ke snížení absorpce dalších léků, které jsou podávány zároveň, a to zejména léků kyselé povahy. Proto i když se jedná o velmi účinný lék, není pro tyto nevýhody příliš žádoucí.

V poslední době byl naklonován protein, který působí v prvním kroku reabsorpce žlučové kyseliny do ilea, což je přenašeč žlučové kyseliny v ileu. [Wong M. H., a kol., J. Biol. Chem., **269**, 1340-1347 (1994)]. Předpokládá se, že podobných farmakologických účinků jako u cholestyraminu bude dosaženo inhibicí tohoto přenašeče žlučové kyseliny v ileu a byla věnována pozornost nalezení takového inhibitoru [Wess G. a kol., J. Med. Chem., **37**, 873-875 (1994)].

K předkládanému vynálezu je relevantní následující dosavadní stav techniky:

(1) Japonská otevřená publikace č. Hei 6-509820 (WO93/25517)

Zde jsou popsány sloučeniny obecného vzorce Z-1:



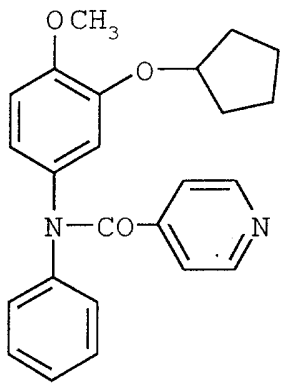
(Z-1)

kde Z představuje skupinu $-N(R^3)CO-$, kde R^3 představuje aryl; X představuje skupinu $-N(R^5)-$, kde R^5 představuje vodík nebo

alkyl; R^2 představuje cykloalkyl nebo cykloalkenyl, který je případně substiutovaný a R^4 představuje aryl nebo heteroaryl.

Ze sloučenin obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu mají ty, ve kterých D je dusík a E představuje skupinu -CO-, podobnou strukturu jako sloučeniny obecného vzorce Z-1, ale liší se v tom, že cyklobutenylová část A ve sloučenině obecného vzorce I má jako nezbytné substituenty dvě oxo nebo thioxo skupiny, zatímco cykloalkenyl definovaný pro R^2 u sloučeniny obecného vzorce Z-1 neobsahuje ani oxo ani thioxo skupinu.

Navíc se v tomto dosavadním stavu techniky konkrétně nepopisuje žádná sloučenina, která má analogickou strukturu jako sloučenina obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu, a z popsaných sloučenin je ke sloučeninám podle předkládaného vynálezu nejbližší následující sloučenina:

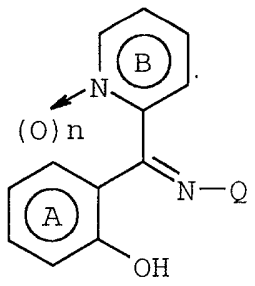


Konečně, sloučeniny obecného vzorce Z-1 jsou popsány jako selektivní inhibitory fosfodiesterasy IV. Není uveden žádný náznak, že by měly inhibiční účinek vůči přenašeči žlučových kyselin v ileu.

(2) Japonská patentová přihláška Kokai č. Hei 7-309837 (EP623597A) a Japonská patentová přihláška Kokai č. Hei 8-175994

Tyto publikace popisují sloučeniny obecného vzorce Z-2:

18.10.00

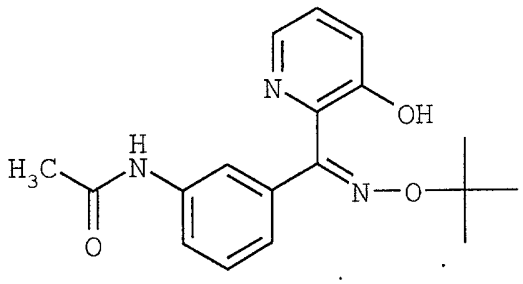


(Z-2)

[kde cyklus A a cyklus B každý představuje benzenový cyklus, který je případně dále substituovaný a Q představuje skupinu $-OQ^1$ (kde Q^1 představuje alifatický uhlovodík, který je případně substituovaný)].

Ze sloučenin obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu jsou sloučeninám obecného vzorce Z-2 strukturně nejpříbuznější ty, ve kterých u sloučeniny podle předkládaného vynálezu představuje přerušovaná čára dvojnou vazbu, D představuje atom uhlíku a E je skupina =N-O-. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu a sloučeniny z dosavadního stavu techniky se liší v tom, že první z nich obsahují oxo nebo thioxo substituovanou cyklobutenylaminovou skupinu jako substituent A benzenového cyklu zatímco u sloučenin z dosavadního stavu techniky není cyklobutenylaminová skupina jako substituent benzenového cyklu vůbec popsána.

Dále se v tomto dosavadním stavu techniky nepopisuje konkrétně jakákoliv sloučenina, která by měla analogickou strukturu jako sloučeniny obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu a z popsaných sloučenin je nejbližší ke sloučeninám podle předkládaného vynálezu následující sloučenina:

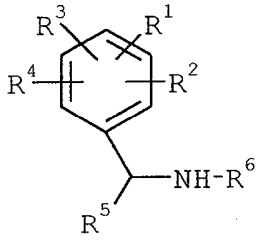


18.10.00

Konečně, sloučeniny obecného vzorce Z-2 jsou v těchto publikacích popsány jako činidla otevírající vápníkové kanály a činidla zlepšující metabolismus tuků. Není uveden žádný náznak, že by měly inhibiční účinek vůči přenašeči žlučových kyselin v ileu.

(3) Japonská otevřená publikace č. Hei 11-60548 (WO98/56757)

Zde jsou jako inhibitor vůči přenašeči žlučových kyselin v ileu popsány sloučeniny obecného vzorce Z-3:



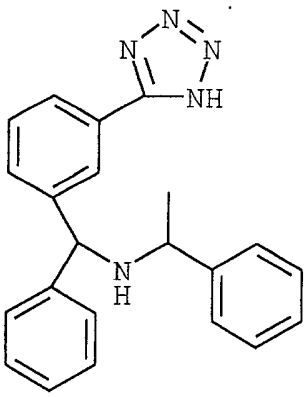
(Z-3)

kde R^1 představuje C_6 až C_{10} aryl, který je substituovaný jedním až třemi substituenty α nebo tetrazolylovou skupinou, která je případně substituována jedním až třemi substituenty β; R^2, R^3 a R^4 představují vodík; R^5 představuje C_6 až C_{10} aryl, který je případně substituovaný jedním až třemi substituenty β; a R^6 představuje C_7 až C_{10} aralkyl, který je případně substituovaný jedním až třemi substituenty γ.

Ze sloučenin obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu jsou sloučeninám obecného vzorce Z-3 strukturně nejpříbuznější ty, ve kterých u sloučeniny podle předkládaného vynálezu představuje D představuje atom uhlíku, E je skupina -NH- a přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu, ale od sloučenin z dosavadního stavu techniky se liší v tom, že obsahují oxo nebo thioxo substituovanou cyklobutenylaminovou skupinu jako substituent A benzenového cyklu zatímco u sloučenin z dosavadního stavu techniky není cyklobutenylaminová skupina jako substituent benzenového cyklu vůbec popsána.

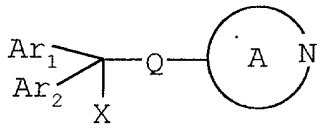
18.10.00

Dále se v tomto dosavadním stavu techniky nepopisuje konkrétně jakákoliv sloučenina, která by měla analogickou strukturu jako sloučeniny obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu a z popsaných sloučenin je nejbližší ke sloučeninám podle předkládaného vynálezu následující sloučenina:



(4) Japonská patentová přihláška Kokai č. Hei 11-199570

Tato publikace popisuje sloučeniny obecného vzorce Z-4:



(Z-4)

[kde Ar_1 a Ar_2 každé představuje aromatickou skupinu, která je případně dále substituovaná a Q představuje dvojvaznou alifatickou uhlovodíkovou skupinu, která je případně přerušena dvojvaznou skupinou vybranou z O, S a iminoskupiny; X představuje vodík; a cyklus A představuje dusíkatou 5 až 7 člennou cyklickou skupinu, která je případně dále substituována].

Ze sloučenin obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu jsou sloučeninám obecného vzorce Z-4 strukturně nejpříbuznější ty, ve kterých u sloučeniny podle předkládaného vynálezu představuje přerušovaná čára jednoduchou vazbu, D představuje atom uhlíku a E je skupina -NH-. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu a sloučeniny z dosavadního stavu techniky se liší v tom, že první z nich obsahují oxo nebo

18.10.00

thioxo substituovanou cyklobutenylaminovou skupinu jako substituent A benzenového cyklu zatímco u sloučenin z dosavadního stavu techniky není cyklobutenylaminová skupina jako substituent Ar_1 ani Ar_2 vůbec popsána.

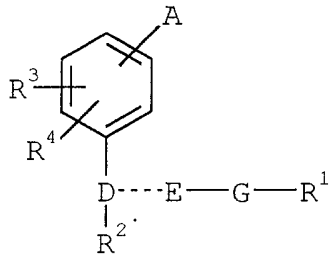
Dále se v tomto dosavadním stavu techniky nepopisuje konkrétně jakákoliv sloučenina, která by měla analogickou strukturu jako sloučeniny obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu.

Konečně, sloučeniny obecného vzorce Z-4 jsou popsány jako inhibitor neurodegradace. Není uveden žádný náznak, že by měly inhibiční účinek vůči přenašeči žlučových kyselin v ileu.

Podstata vynálezu

Objevili jsme sérii nových cyklobutenových derivátů, které mají vynikající inhibiční účinek vůči přenašeči žlučových kyselin v ileu, a proto je lze použít pro snížení nebo udržení množství cholesterolu v těle savce.

Předkládaný vynález popisuje cyklobutenylové deriváty obecného vzorce I:



(I)

kde:

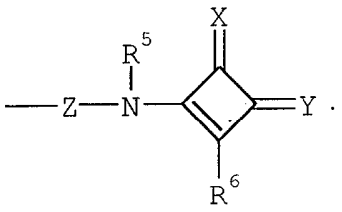
R^1 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, cykloalkyl, substituovaný alespoň jedním ze substituentů α a β definovaných dále, aryl substituovaný alespoň jedním ze substituentů α a β definovaných dále nebo heterocyklus substituovaný alespoň jedním ze substituentů α a β definovaných dále;

18.10.00

R^2 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, cykloalkyl, substituovaný alespoň jedním ze substituentů α definovaných dále, aryl substituovaný alespoň jedním ze substituentů α definovaných dále nebo heterocyklus substituovaný alespoň jedním ze substituentů α definovaných dále;

R^3 a R^4 jsou vzájemně stejné nebo různé a každé z nich představuje vodík nebo jeden ze substituentů α definovaných dále;

A představuje skupinu obecného vzorce A-1:



(A-1)

kde:

R^5 představuje vodík, hydroxyl nebo nižší alkoxyl,

R^6 představuje hydroxyl, nižší alkoxyl, nižší alkylthiol nebo amin,

X a Y jsou vzájemně stejné nebo různé a každé z nich představuje atom kyslíku nebo atom síry; a

Z představuje jednoduchou vazbu mezi atomem dusíku a benzenovým cyklem nebo alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku,

G představuje jednoduchou vazbu alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaný alespoň jedním ze substituentů γ definovaných dále;

přerušovaná čára představuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu;

pokud přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu pak

D představuje atom uhlíku; a

E představuje skupinu =N-O-;

pokud přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu pak

D představuje skupinu CH nebo atom dusíku; a

E představuje atom kyslíku, atom síry, skupinu -N-H- nebo skupinu -CO-;

substituenty α jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomů halogenů, hydroxylů, kyanoskupin, nitroskupin, nižších alkylů, nižších haloalkylů, nižších alkoxylů, nižších alkylthiolů, aminoskupin, nižších monoalkylaminoskupin a di(nižší alkyl)aminoskupin;

substituenty β jsou vybrány z karboxylů, nižších alkoxykarbonylů, karbamoylů, nižších monoalkylkarbamoylů, di(nižší alkyl)karbamoylů, nitroskupin, cykloalkylů, arylů, aryloxylů, aralkyloxylů, arylthiolů a cykloalkylů, arylů, aralkoxylů a arylthiolů, které jsou každý substituován alespoň jedním ze substituentů α, které již byly definovány výše;

substituenty γ jsou vybrány z hydroxylů, oxoskupin, cykloalkylů, arylů, heterocyklů, cykloalkylů substituovaných alespoň jedním ze substituentů α a β, které již byly definovány výše, arylů substituovaných alespoň jedním ze substituentů α a β, které již byly definovány výše a heterocyklů substituovaných alespoň jedním ze substituentů α a β, které již byly definovány výše;

cykloalkyly s výhodou sestávají ze 3 až 10 atomů uhlíku v cyklu a případně jsou kondenzovány s arylem definovaným dále;

aryly jsou s výhodou aromatické karbocyklické skupiny sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku v cyklu;

heterocykly s výhodou sestávají z 5 až 7 atomů v cyklu z nichž 1 až 3 jsou heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomů síry, kyslíku a dusíku a případně jsou přikondenzovány k arylu, který již byl definován výše;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo jiné deriváty.

V případě, že R^1, R^2, substituent β nebo substituent γ představují cykloalkyl nebo substituovaný cykloalkyl pak se jedná o jakýkoliv nasycený cykloalkyl sestávající ze 3 až 10 atomů uhlíku. Takové cykloalkyly jsou případně, pokud je to

žádoucí, přikondenzovány k arylu definovanému dále, jako je benzen. Příklady takových skupin zahrnují cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, norbornyl, adamantyl a indanyl. Z nich jsou preferovány cykloalkyly sestávající z 5 nebo 6 atomů uhlíku a nejpreferovanější je cyklohexyl. V případě, že R^1 nebo substituent γ představují takový cykloalkyl pak se jedná o cykloalkyl nesubstituovaný nebo cykloalkyl, který nese jeden nebo více, s výhodou 1 až 5, substituentů α a β, které již byly definovány výše. V případě, že R^2 nebo substituent β představují takový cykloalkyl pak se jedná o cykloalkyl nesubstituovaný nebo cykloalkyl, který nese jeden nebo více, s výhodou 1 až 3, substituentů α, které již byly definovány výše.

V případě, že R^1, R^2, substituent β nebo substituent γ představují aryl pak se jedná o substituovaný nebo nesubstituovaný aromatický uhlovodík sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku v cyklu a jejich příklady zahrnují fenyl, indenyl a naftyl. V případě R^1 jsou preferovány fenyl a naftyl a nejpreferovanější jsou fenyl a 1-naftyl. V případě R^2 jsou preferovány fenyl a naftyl a nejpreferovanější je fenyl. V případě, že R^1 nebo substituent γ představují takový aryl pak se jedná o aryl nesubstituovaný nebo aryl, který nese jeden nebo více, s výhodou 1 až 5, substituentů α a β, které již byly definovány výše. V případě, že R^2 nebo substituent β představují takový aryl pak se jedná o aryl nesubstituovaný nebo aryl, který nese jeden nebo více, s výhodou 1 až 3, substituentů α, které již byly definovány výše.

V případě, že R^1, R^2 nebo substituent γ představují heterocyklus sestávající z 5 až 7 atomů v cyklu, z nichž 1 až 3 jsou heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z atomů síry, kyslíku a dusíku. V případě 3 heteroatomů preferujeme, aby 1, 2 nebo 3 z nich byly atomy dusíku a 2, 1 nebo 0 z nich byly atomy síry a/nebo kyslíku. V případě 2 heteroatomů preferujeme, aby 1 nebo 2 z nich byly atomy dusíku a 1 nebo 0

z nich byl atom síry a/nebo kyslíku. Příklady takových skupin zahrnují aromatické heterocykly, jako je furyl, thienyl, pyrrolyl, azepinyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl a pyrazinyl. Alternativně je heterocyklus částečně nebo úplně nasycený analog těchto skupin, jako je morfolinyl, thiomorfolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidyl a piperazinyl.

Takové heterocykly jsou případně, pokud je to žádoucí, přikondenzovány k arylu definovanému dále, jako je benzen. Příklady takových kondenzovaných cyklických skupin zahrnují benzothienyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, isobenzofuranyl, chromenyl, xanthenyl, fenoxanthienyl, indolizinyl, isoindolyl, indolyl, indazolyl, purinyl, chinolizinyl, isochinolyl, chinolyl, ftalazinyl, naftyridinyl, chinoxalinyl, chinazolinyl, karbazolyl, karbolinyl, akridinyl a isoindolinyl. Z nich jsou preferovány 5- nebo 6- členné aromatické heterocykly a 5- nebo 6- členné aromatické heterocykly kondenzované s benzenem, preferovanější jsou thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl a pyridyl a thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl a pyridyl kondenzované s benzenem, ještě preferovanější jsou thienyl a pyridyl a nejpreferovanější jsou 2-thienyl a 4-pyridyl.

V případě, že R^1 nebo substituent γ představují takový heterocyklus pak se jedná o heterocyklus nesubstituovaný nebo heterocyklus, který nese jeden nebo více, s výhodou 1 až 5, substituentů α a β, které již byly definovány výše. V případě, že R^2 představuje takový heterocyklus pak se jedná o heterocyklus nesubstituovaný nebo heterocyklus, který nese jeden nebo více, s výhodou 1 až 3, substituentů α, které již byly definovány výše.

V případě, že R^5 nebo substituent α představují nižší alkyl pak se jedná o přímý nebo rozvětvený alkyl, který s výhodou sestává z 1 až 6 atomů uhlíku a jeho příklady zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl, pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 4-methylpentyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl a 2-ethylbutyl, z nichž jsou preferovány alkyly sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku, alkyly sestávající z 1 až 2 atomů uhlíku jsou preferovanější a nejpreferovanější je methyl.

V případě, že R^6 nebo substituent α představují nižší alkoxyl pak se jedná o přímý nebo rozvětvený alkoxyl, který s výhodou sestává z 1 až 6 atomů uhlíku a alkylová část této skupiny je jakýkoliv z alkylů jejich příklady byly uvedeny výše. Příklady zahrnují methoxyl, ethoxyl, propoxyl, isopropoxyl, butoxyl, isobutoxyl, *sek*-butoxyl, *terc*-butoxyl, pentyloxyl, isopentyloxyl, 2-methylbutoxyl, neopentyloxyl, hexyloxyl, 4-methylpentyloxyl, 3-methylpentyloxyl, 2-methylpentyloxyl, 3,3-dimethylbutoxyl, 2,2-dimethylbutoxyl, 1,1-dimethylbutoxyl, 1,2-dimethylbutoxyl, 1,3-dimethylbutoxyl a 2,3-dimethylbutoxyl, z nichž jsou preferovány alkoxyly sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku, alkoxyly sestávající z 1 až 2 atomů uhlíku jsou preferovanější a nejpreferovanější je methoxyl.

V případě, že R^6 nebo substituent α představují nižší alkylthiol pak se jedná o přímý nebo rozvětvený alkylthiol, který s výhodou sestává z 1 až 6 atomů uhlíku a alkylová část této skupiny je jakýkoliv z alkylů jejich příklady byly uvedeny výše. Příklady zahrnují methylthiol, ethylthiol, propylthiol, isopropylthiol, butylthiol, isobutylthiol, *sek*-butylthiol, *terc*-butylthiol, pentylthiol, isopentylthiol, 2-methylbutylthiol, neopentylthiol, hexylthiol, 4-methyl-

18.10.00

pentylthiol, 3-methylpentylthiol, 2-methylpentylthiol, 3,3-dimethylbutylthiol, 2,2-dimethylbutylthiol, 1,1-dimethylbutylthiol, 1,2-dimethylbutylthiol, 1,3-dimethylbutylthiol a 2,3-dimethylbutylthiol, z nichž jsou preferovány alkylthioly sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku, alkylthioly sestávající z 1 až 2 atomů uhlíku jsou preferovanější a nejpreferovanější je methylthiol.

V případě, že R^6 je amin pak se jedná o substituovaný nebo nesubstituovaný amin nebo o cyklický amin (dusík obsahující heterocyklus). Příklady zahrnují aminoskupiny, hydroxyaminoskupiny, nižší monoalkylaminoskupiny, di(nižší alkyl)aminoskupiny, aminoskupiny substituované 1 nebo 2 nižšími alkoxyly, aminoskupiny substituované 1 nebo 2 cykloalkyly, které byly popsány výše, aminoskupiny substituované 1 nebo 2 nižšími sulfoalkyly, aminoskupiny substituované 1 nebo 2 nižšími alkyly substituovanými karboxylem nebo nižším alkoxykarbonylem, nasycené cyklické aminy obsahující dusík v cyklu, aryl- nebo aralkylaminoskupiny, ve kterých je atom dusíku případně dále substituovaný nižším alkylem a heteroarylaminy, ve kterých je atom dusíku případně dále substituovaný nižším alkylem. Z nich jsou preferovány aminoskupiny, hydroxyaminoskupiny, nižší monoalkylaminoskupiny, di(nižší alkyl)aminoskupiny, aminoskupiny substituované 1 nebo 2 nižšími sulfoalkyly a aminoskupiny substituované 1 nebo 2 nižšími alkyly substituovanými karboxylem nebo nižším alkoxykarbonylem, preferovanější jsou aminoskupiny, hydroxyaminoskupiny, nižší monoalkylaminoskupiny a di(nižší alkyl)aminoskupiny a nejpreferovanější jsou aminoskupiny a hydroxyaminoskupiny.

Příklady takových nižších monoalkylaminoskupin zahrnují ty, ve kterých alkyl, jehož definice a příklady byly uvedeny výše, je substituentem na aminoskupině, například methylamin, ethylamin, propylamin, isopropylamin, butylamin, isobutylamin, *sek*-butylamin, *terc*-butylamin, pentylamin, isopentylamin,

2-methylbutylamin, neopentylamin, 1-ethylpropylamin, hexylamin, isohexylamin, 4-methylpentylamin, 3-methylpentylamin, 2-methylpentylamin, 1-methylpentylamin, 3,3-dimethylbutylamin, 2,2-dimethylbutylamin, 1,1-dimethylbutylamin, 1,2-dimethylbutylamin, 1,3-dimethylbutylamin, 2,3-dimethylbutylamin a 2-ethylbutylamin.

Příklady takových di(nižší alkyl)aminoskupin zahrnují ty, ve kterých dva alkyly, jejichž definice a příklady byly uvedeny výše, je substituentem na aminoskupině, například dimethylamin, diethylamin, N-ethyl-N-methylamin, dipropylamin, dibutylamin, dipentylamin a dihexylamin.

Příklady takových aminoskupin substituovaných 1 nebo 2 nižšími alkoxyly zahrnují ty, ve kterých je aminoskupina substituována jedním nebo dvěma alkoxyly, jejichž definice a příklady byly uvedeny výše, například methoxyamin, ethoxyamin, propoxyamin, isopropoxyamin, butoxyamin, isobutoxyamin, *sek*-butoxyamin, *terc*-butoxyamin, pentyloxyamin, isopentyloxyamin, 2-methylbutoxyamin, neopentyloxyamin, hexyloxyamin, dimethoxyamin a diethoxyamin.

Příklady takových aminoskupin substituovaných 1 nebo 2 cykloalkyly zahrnují ty, ve kterých je aminoskupina substituována jedním nebo dvěma cykloalkyly, jejichž definice a příklady byly uvedeny výše, například cyklopentylamin, cyklohexylamin, dicyklopentylamin a dicyklohexylamin.

Příklady takových aminoskupin substituovaných 1 nebo 2 sulfoalkyly zahrnují ty, ve kterých alkylová část je jakýkoliv alkyl, jehož definice a příklady byly uvedeny výše, například sulfomethylamin, 2-sulfoethylamin, 3-sulfopropylamin, 4-sulfobutylamin, 5-sulfopentylamin a 6-sulfohexylamin.

Příklady takových aminoskupin substituovaných 1 nebo 2 nižšími alkyly substituovanými karboxylem nebo nižším alkoxykarbonylem zahrnují ty, ve kterých alkyl a alkoxyl odpovídají definici a příkladům, které byly uvedeny výše, a příklady zahrnují karboxymethylamin, 2-karboxyethylamin,

18.10.00

3-karboxypropylamin, 4-karboxybutylamin, 5-karboxypentylamin, 6-karboxyhexylamin, methoxykarboxymethylamin, ethoxykarboxymethylamin, 2-methoxykarboxyethylamin, 2-ethoxykarboxyethylamin, 3-methoxykarboxypropylamin, 3-ethoxykarboxypropylamin, 4-methoxykarboxybutylamin, 5-methoxykarboxypentylamin a 6-methoxykarboxyhexylamin.

Příklady takových nasycených cyklických aminů, které mají atom dusíku v cyklu zahrnují pyrrolidin, piperidin, piperazin, N-methylpiperazin, morfolin a thiomorfolin.

Příklady takových aryl- nebo aralkylaminů, ve kterých je atom dusíku případně dále substituovaný nižším alkylem zahrnují ty, ve kterých arylová, aralkylová a alkylová část odpovídají definici a příkladům, které byly uvedeny výše, například anilin, benzylamin, N-methylanilin a N-methylbenzylanilin.

Příklady takových heteroarylaminoskupin, ve kterých je atom dusíku případně dále substituovaný nižším alkylem (kdy alkylová část odpovídá definici a příkladům, které byly uvedeny výše) zahrnují pyridylamin, N-methylpyridylamin a N-ethylpyridylamin.

V případě, že Z nebo G představují alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku, pak se jedná o přímý nebo rozvětvený alkylen a v případě G i o substituovaný nebo nesubstituovaný. Příklady takových skupin zahrnují substituovaný a nesubstituovaný methylen, methylmethylen, ethylen, ethylmethylen, dimethylmethylen, propylen, trimethylen, 1-methylethylen, tetramethylen, 1-methyltrimethylen, 2-methyltrimethylen, 3-methyltrimethylen, 1-methylpropylen, 1,1-dimethylethylen, pentamethylen, 1-methyltetramethylen, 2-methyltetramethylen, 3-methyltetramethylen, 4-methyltetramethylen, 1,1-dimethyltrimethylen, 2,2-dimethyltrimethylen, 3,3-dimethyltrimethylen, hexamethylen, 1-methylpentamethylen, 2-methylpentamethylen, 3-methylpentamethylen, 4-methylpentamethylen, 5-methylpentamethylen, 1,1-dimethyltetramethylen,

2,2-dimethyltetramethylen, 3,3-dimethyltetramethylen a 4,4-dimethyltetramethylen. V případě Z je preferováno když tyto alkenyleny sestávají z 1 až 4 atomů uhlíku, preferovanější je když tyto alkenyleny sestávají z 1 nebo 2 atomů uhlíku a methylen je nejpreferovanější. V případě G jsou preferovány alkenyleny sestávají z 1 až 4 atomů uhlíku, preferovanější je methylen, methylmethylen a ethylmethylen a methylmethylen je nejpreferovanější.

V případě, že substituent α je halogen, pak se, například, jedná o fluór, chlór, bróm nebo jód, přičemž fluór a chlór jsou preferovány a nejpreferovanější je fluór.

V případě, že substituent α je nižší halogenalkyl, pak se jedná o nižší alkyl, jehož definice a příklady již byly uvedeny výše, substituovaný halogenem. Příklady zahrnují trifluormethyl, trichlormethyl, difluormethyl, dichlormethyl, dibrommethyl, fluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl, 2,2,2-trichlorethyl, 2-bromethyl, 2-chlorethyl, 2-fluorethyl, 2-jodethyl, 3-chlorpropyl, 4-fluorbutyl, 6-jodhexyl a 2,2-dibromethyl, přičemž halogenalkyly sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku jsou preferovány, halogenalkyly sestávající z 1 nebo 2 atomů uhlíku jsou preferovanější a nejpreferovanější je trifluormethyl.

V případě, že substituent α je nižší monoalkylamin, lze jej definovat a uvést jeho příklady na stejném základě jako u skupiny R^6. Preferovány jsou monoalkylaminy sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku, preferovanější jsou monoalkylaminy sestávající z 1 nebo 2 atomů uhlíku a nejpreferovanější je methylamin.

V případě, že substituent α je di(nižší alkyl)amin, lze jej definovat a uvést jeho příklady na stejném základě jako u skupiny R^6. Preferovány jsou dialkylaminy sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku v každém alkylu, preferovanější jsou dialkylaminy sestávající z 1 nebo 2 atomů uhlíku v každém alkylu a nejpreferovanější je dimethylamin.

V případě, že substituent β je nižší alkoxykarbonyl, pak se jedná o jakoukoliv z nižších alkoxyskupin, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše, vázaný ke karbonylové skupině. Jejich příklady zahrnují alkoxykarbonyly s přímým nebo rozvětveným řetězcem sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku, jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, isobutoxykarbonyl, *sek*-butoxykarbonyl, *terc*-butoxykarbonyl, pentyloxykarbonyl, isopentyloxykarbonyl, 2-methylbutoxykarbonyl, neopentyloxykarbonyl, hexyloxykarbonyl, 4-methylpentyloxykarbonyl, 3-methylpentyloxykarbonyl, 2-methylpentyloxykarbonyl, 3,3-dimethylbutoxykarbonyl, 2,2-dimethylbutoxykarbonyl, 1,1-dimethylbutoxykarbonyl, 1,2-dimethylbutoxykarbonyl, 1,3-dimethylbutoxykarbonyl a 2,3-dimethylbutoxykarbonyl, z nichž jsou preferovány alkoxykarbonyly sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku v alkoxylové části, preferovanější jsou alkoxykarbonyly sestávající z 1 nebo 2 atomů uhlíku v alkoxylové části a nejpreferovanější je methoxykarbonyl.

V případě, že substituent β je nižší monoalkylkarbamoyl, pak se jedná o jakýkoliv z nižších alkylů, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše, vázaný ke karbamoylové skupině. Jejich příklady zahrnují methylkarbamoyl, ethylkarbamoyl, propylkarbamoyl, isopropylkarbamoyl, butylkarbamoyl, isobutylkarbamoyl, *sek*-butylkarbamoyl, *terc*-butylkarbamoyl, pentylkarbamoyl, isopentylkarbamoyl, 2-methylbutylkarbamoyl, neopentylkarbamoyl, 1-ethylpropylkarbamoyl a hexylkarbamoyl, z nichž jsou preferovány monoalkylkarbamoyly sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku v alkoxylové části, preferovanější jsou methylkarbamoyl a ethylkarbamoyl a nejpreferovanější je methylkarbamoyl.

V případě, že substituent β je di(nižší alkyl)karbamoyl, každý alkyl s výhodou sestává z 1 až 6 atomů uhlíku a jedná se o skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše. Oba alkyly jsou navzájem

stejné nebo různé. Příklady zahrnují dimethylkarbamoyl, diethylkarbamoyl, N-ethyl-N-methylkarbamoyl, dipropylkarbamoyl, dibutylkarbamoyl, dipentylkarbamoyl a dihexylkarbamoyl, z nichž jsou preferovány dialkylkarbamoyly sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku, preferovanější jsou dialkylkarbamoyly sestávající z 1 nebo 2 atomů uhlíku a nejpreferovanější je dimethylkarbamoyl.

V případě, že substituent β je aryloxyl, pak je tato skupina případně nesubstituovaná nebo případně substituovaná 1 až 3 substituenty ze substituentů α jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše. Příklady zahrnují fenoxyl, 1-indenyloxyl, 2-indenyloxyl, 1-naftyloxyl a 2-naftyloxyl, přičemž fenoxyl je nejpreferovanější.

V případě, že substituent β je aralkyloxyl, arylová část této skupiny je jakýkoliv aryl jehož definice a příklady již byly uvedeny výše a alkoxylová část podobně odpovídá definici a příkladům, které již byly uvedeny. Příklady zahrnují aralkyloxyly sestávající ze 7 až 16 atomů uhlíku, jako je benzyloxyl, α-naftylmethoxyl, β-naftylmethoxyl, indenylmethoxyl, difenylmethoxyl, trifenylmethoxyl, 1-fenethyloxyl, 2-fenethyloxyl, 1-naftylethoxyl, 2-naftylethoxyl, 1-fenylpropoxyl, 2-fenylpropoxyl, 3-fenylpropoxyl, 1-naftylpropoxyl, 2-naftylpropoxyl, 3-naftylpropoxyl, 1-fenylbutoxyl, 2-fenylbutoxyl, 3-fenylbutoxyl, 4-fenylbutoxyl, 1-naftylbutoxyl, 2-naftylbutoxyl, 3-naftylbutoxyl, 4-naftylbutoxyl, 1-fenylpentoxyl, 2-fenylpentoxyl, 3-fenylpentoxyl, 4-fenylpentoxyl, 5-fenylpentoxyl, 1-naftylpentyloxyl, 2-naftylpentyloxyl, 3-naftylpentyloxyl, 4-naftylpentyloxyl, 5-naftylpentyloxyl, 1-fenylhexyloxyl, 2-fenylhexyloxyl, 3-fenylhexyloxyl, 4-fenylhexyloxyl, 5-fenylhexyloxyl, 6-fenylhexyloxyl, 1-naftylhexyloxyl, 2-naftylhexyloxyl, 3-naftylhexyloxyl, 4-naftylhexyloxyl, 5-naftylhexyloxyl a 6-naftylhexyloxyl, z nichž je preferován benzyloxyl.

V případě, že substituent β je arylthiol, pak je tato skupina případně nesubstituovaná nebo případně substituovaná 1 až 3 substituenty ze substituentů α. Příklady zahrnují fenylthiol, 1-indenylthiol, 2-indenylthiol, 3-indenylthiol, 1-naftylthiol a 2-naftylthiol, přičemž preferovaný je fenylthiol.

Konkrétní příklady cykloalkylů substituovaných 1 až 3 substituenty α v definici R^2 zahrnují 2-fluorcyklopropyl, 2-chlorcyklopropyl, 2- nebo 3-fluorcyklopentyl, 2- nebo 3-chlorcyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-fluorcyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-chlorcyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-bromcyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-jodcyklohexyl, 2-hydroxycyklopropyl, 2- nebo 3-hydroxycyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-hydroxycyklohexyl, 2-methylcyklopropyl, 2-ethylcyklopropyl, 2- nebo 3-methylcyklopentyl, 2- nebo 3-ethylcyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-methylcyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-ethylcyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-trifluormethylcyklohexyl, 2-methylcyklopropyl, 2- nebo 3-methoxycyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-methoxycyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-ethoxycyklohexyl, 2-methylthiocyklopropyl, 2- nebo 3-methylthiocyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-methylthiocyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-ethylthiocyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-formyloxycyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-acetoxycyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-propionyloxycyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-benzyloxycyklohexyl, 2-aminocyklopropyl, 2- nebo 3-aminocyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-aminocyklohexyl, 2-methylaminocyklopropyl, 2- nebo 3-methylaminocyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-methylaminocyklohexyl, 2-dimethylaminocyklopropyl, 2- nebo 3-dimethylaminocyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-dimethylaminocyklohexyl, 3,4-difluorcyklohexyl, 3,4-dichlorcyklohexyl, 2,3-dimethoxycyklohexyl, 3,4-dimethoxycyklohexyl, 3,5-dimethoxycyklohexyl a 3,4,5-trimethoxycyklohexyl. Z nich jsou preferovány cyklopentyly a cyklohexyly nesoucí 1 až 3 substituenty (substituent je s výhodou vybrán z atomů halogenu, hydroxylů, nižších alkylů, nižších halogenalkylů a nižších alkoxylů) a

18.10.00

nejpreferovanější je cyklohexyl substituovaný jedním substituentem (substituent je s výhodou vybrán z atomů halogenu, hydroxylů, nižších alkylů, nižších halogenalkylů a nižších alkoxylů).

Konkrétní příklady arylů substituovaných 1 až 3 substituenty α v definici R^2 zahrnují 2-, 3- nebo 4-fluorfenyl, 2-, 3- nebo 4-chlorfenyl, 2-, 3- nebo 4-bromfenyl, 2-, 3- nebo 4-jodfenyl, 2-, 3- nebo 4-hydroxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-methylfenyl, 2-, 3- nebo 4-ethylfenyl, 2-, 3- nebo 4-trifluormethylfenyl, 2-, 3- nebo 4-methoxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-ethoxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-propoxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-isopropoxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-methylthiofenyl, 2-, 3- nebo 4-ethylthiofenyl, 2-, 3- nebo 4-formyloxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-acetoxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-propionyloxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-benzoyloxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-aminofenyl, 2-, 3- nebo 4-methylaminofenyl, 2-, 3- nebo 4-dimethylaminofenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-dibromfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3,5-dibromfenyl, 2,3,4-trifluorfenyl, 2,3,4-trichlorfenyl, 3,4,5-trifluorfenyl, 3,4,5-trichlorfenyl, 2,3-dimethylfenyl, 3,5-dimethylfenyl, 2,3-dimethoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,5-dimethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3-fluor-4-methoxyfenyl, 4-methyl-2--methoxyfenyl, 6-fluor-4-methyl-2-methoxyfenyl, 5-fluorinden--3-yl, 5-fluorinden-3-yl, 5-methylinden-3-yl, 5-methoxyinden-3-yl, 5-fluorinden-2-yl, 5-chlorinden-2-yl, 5-methylinden-2-yl, 5-methoxyinden-2-yl, 5-fluornaftalen-2-yl, 5-chlornaftalen-2-yl, 5-methylnaftalen-2-yl, 5-methoxynaftalen-2-yl, 5-fluornaftalen-1-yl, 5-chlornaftalen-1-yl, 5-methylnaftalen-1-yl a 5-methoxynaftalen-1-yl. Z nich jsou preferovány aryly substituované 1 až 3 z následujících substituentů: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly a nižší alkoxyly. Preferovanější jsou aryly substituované jedním z následujících substituentů: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly a nižší

alkoxyly. Nejpreferovanější jsou 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-methylfenyl a 4-methoxyfenyl.

Konkrétní příklady heterocyklů substituovaných 1 až 3 substituenty α v definici R^2 zahrnují 3-, 4- nebo 5-fluorfuran-2-yl, 2-, 4- nebo 5-fluorfuran-3-yl, 3-, 4- nebo 5-hydroxyfuran-2-yl, 2-, 4- nebo 5-hydroxyfuran-3-yl, 3-, 4- nebo 5-methylfuran-2-yl, 2-, 4- nebo 5-methylfuran-3-yl, 3-, 4- nebo 5-methoxyfuran-2-yl, 2-, 4- nebo 5-methoxyfuran-3-yl, 3-, 4- nebo 5-methylthiofuran-2-yl, 2-, 4- nebo 5-methylthiofuran-3-yl, 4- nebo 5-acetoxyfuran-2-yl, 2-, 4- nebo 5-acetoxyfuran-3-yl, 4- nebo 5-formyloxyfuran-2-yl, 2-, 4- nebo 5-formyloxyfuran-3-yl, 4- nebo 5-benzoyloxyfuran-2-yl, 2-, 4- nebo 5-benzoyloxyfuran-3-yl, 3-, 4- nebo 5-fluorthiofen-2-yl, 3-, 4- nebo 5-bromthiofen-2-yl, 3-, 4- nebo 5-hydroxythiofen-2-yl, 3-, 4- nebo 5-methylthiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-methylthiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-ethylthiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-ethylthiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-methoxythiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-methoxythiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-methylthiothiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-methylthiothiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-acetoxythiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-acetoxythiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-formyloxythiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-formyloxythiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-benzoyloxythiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-benzoyloxythiofen-3-yl, 3- nebo 4-fluorthiazol-5-yl, 3- nebo 4-hydroxythiazol-5-yl, 3- nebo 4-methylthiazol-5-yl, 3-, 4- nebo 5-fluorbenzothiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-fluorbenzothiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-brombenzothiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-brombenzothiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-hydroxybenzothiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-hydroxybenzothiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-methylbenzothiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-methylbenzothiofen-3-yl, 3-, 4- nebo 5-methoxybenzothiofen-2-yl, 2-, 4- nebo 5-methoxybenzothiofen-3-yl, 4-, 5-, 6- nebo 7-methylbenzothiazol-2-yl, 2- nebo 4-fluorpyridin-3-yl, 2- nebo 3-fluorpyridin-4-yl, 2- nebo 4-hydroxypyridin-3-yl, 2-

19.10.00

nebo 3-hydroxypyridin-4-yl, 2- nebo 4-methylpyridin-3-yl, 2- nebo 3-methylpyridin-4-yl, 2- nebo 4-methoxypyridin-4-yl, 2- nebo 3-methoxypyridin-4-yl, 2- nebo 4-methylthiopyridin-3-yl, 2- nebo 3-methylthiopyridin-4-yl, 2- nebo 4-acetoxypyridin-3-yl, 2- nebo 3-acetoxypyridin-4-yl, 2- nebo 4-formyloxypyridin-3-yl, 2- nebo 3-formyloxypyridin-4-yl, 2- nebo 4-benzoyloxypyridin-3-yl a 2- nebo 3-benzoyloxypyridin-4-yl. Z nich jsou preferovány heterocykly substituované 1 až 3 z následujících substituentů: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly a nižší alkoxyly. Preferovanější jsou heterocykly substituované jedním z následujících substituentů: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly a nižší alkoxyly. Ještě preferovanější jsou 5- nebo 6- členné aromatické heterocykly substituované jedním z následujících substituentů: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly a nižší alkoxyly. Nejpreferovanější jsou thiofen a pyridin substituovaný jedním z následujících substituentů: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly a nižší alkoxyly.

Konkrétní příklady cykloalkylů substituovaných 1 až 5 substituenty α a β v definici R^1 zahrnují ty, jejichž definice a příklady byly uvedeny výše v definici R^2 a navíc následující: 2-karboxycyklopropyl, 2- nebo 3-karboxycyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-karboxycyklohexyl, 2-methoxykarbonylcyklopropyl, 2- nebo 3-methoxykarbonylcyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-methoxykarbonylcyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-karbamoylcyklohexyl, 2-, 3- nebo 4-dimethylkarbamoylcyklohexyl, 2-nitrocyklopropyl, 2- nebo 3-nitrocyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-nitrocyklohexyl, 2- nebo 3-cyklohexylcyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-cyklohexylcyklohexyl, 2-fenylcyklopropyl, 2- nebo 3-fenylcyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-fenylcyklohexyl, 2-fenoxycyklopropyl, 2- nebo 3-fenoxycyklopentyl, 2-, 3- nebo 4-fenoxycyklohexyl, 2-benzyloxycyklopropyl, 2- nebo 3-benzyloxycyklopentyl, 2-, 3-

19.10.00

nebo 4-benzyloxycyklohexyl, 2-fenylthiocyklopropyl, 2- nebo 3-fenylthiocyklopentyl a 2-, 3- nebo 4-fenylthiocyklohexyl. Z nich jsou preferovány cykloalkyly substituované 1 až 3 substituenty a cyklohexyly substituované jedním substituentem jsou preferovanější.

Konkrétní příklady arylů substituovaných 1 až 5 substituenty α a β v definici R^1 zahrnují skupiny substituované 1 až 3 substituenty α jejichž definice a příklady byly uvedeny výše v popisu R^2 a navíc 2-, 3- nebo 4-karboxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-methoxykarbonylfenyl, 2-, 3- nebo 4-ethoxykarbonylfenyl, 2-, 3- nebo 4-karbamoylfenyl, 2-, 3- nebo 4-methylkarbamoylfenyl, 2-, 3- nebo 4-dimethylkarbamoylfenyl, 2-, 3- nebo 4-nitrofenyl, 2-, 3- nebo 4-cyklopentylfenyl, 2-, 3- nebo 4-cyklohexylfenyl, 2-, 3- nebo 4-fenoxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-difenyl, 2-, 3- nebo 4-benzyloxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-dibenzyloxyfenyl, 2-, 3- nebo 4-fenylthiofenyl, 5-nitroinden-3-yl, 5-cyklohexylinden-3-yl, 5-fenylinden-3-yl, 5-fenoxyinden-3-yl, 5-benzyloxyinden-3-yl, 5-fenylthioinden-3-yl, 5-nitroinden-2-yl, 5-cyklohexylinden-2-yl, 5-fenylinden-2-yl, 5-fenoxyinden-2-yl, 5-benzyloxyinden-2-yl, 5-fenylthioinden-2-yl, 5-nitronaftalen-2-yl, 5-cyklohexylnaftalen-2-yl, 5-fenylnaftalen-2-yl, 5-fenoxynaftalen-2-yl, 5-benzyloxynaftalen-2-yl, 5-fenylthionaftalen-2-yl, 5-nitronaftalen-1-yl, 5-cyklohexylnaftalen-1-yl, 5-fenylnaftalen-1-yl, 5-fenoxynaftalen-1-yl, 5-benzyloxynaftalen-1-yl a 5-fenylthionaftalen-1-yl. Z nich jsou preferovány aryly substituované 1 až 3 substituenty α a β. Preferovanější jsou aryly substituované 1 až 3 následujícími substituenty: substituenty α, nitroskupiny, cykloalkyly, aryly, aryloxyly, aralkyloxyly, arylthioly a cykloalkyly, aryly, aryloxyly, aralkyloxyly a arylthioly substituované 1 až 3 substituenty α. Ještě preferovanější jsou aryly substituované 1 až 3 následujícími substituenty: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly, nižší

18.10.00

alkoxyly a nitroskupiny. Ještě preferovanější jsou 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 3-methylfenyl, 4-methylfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl a 3,4,5-trifluorfenyl. Nejpreferovanější jsou 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl a 3,5-difluorfenyl.

Konkrétní příklady heterocyklů substituovaných 1 až 5 substituenty α a β v definici R^1 zahrnují heterocykly substituované 1 až 3 substituenty α, jejichž definice a příklady byly uvedeny výše v popisu R^2 a navíc 3-, 4-, nebo 5-nitrothiofen-2-yl, 3-, 4-, nebo 5-fenylthiofen-2-yl, 2-, 4-, nebo 5-nitrothiofen-3-yl, 2-, 4-, nebo 5-fenylthiofen-3-yl, 1-, 2- nebo 3-fenylpyridin-4-yl. Z nich jsou preferovány heterocykly substituované 1 až 3 následujícími substituenty: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly, nižší alkoxyly a nitroskupiny. Ještě preferovanější jsou heterocykly substituované jedním z následujících substituentů: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly, nižší alkoxyly a nitroskupiny. Ještě preferovanější jsou thiofeny a pyridiny substituované jedním z následujících substituentů: atomy halogenů, hydroxyly, nižší alkyly, nižší halogenalkyly, nižší alkoxyly a nitroskupiny.

V případě, že G představuje substituovaný alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku, pak jejich příklady zahrnují hydroxymethylen, oxomethylen, cyklopentylmethylen, cyklohexylmethylen, fenylmethylen, 1-naftylmethylen, 2-naftylmethylen, 4-fluorfenylmethylen, 4-chlorfenylmethylen, 4-hydroxyfenylmethylen, 4-methylfenylmethylen, 1-naftylmethylen, 2-naftylmethylen, 2-thienylmethylen, 4-pyridylmethylen, 1-hydroxyethylen, 1-oxoethylen, 1-cyklopentylethylen, 1-cyklohexylethylen, 1-fenylethylen,

18.10.00

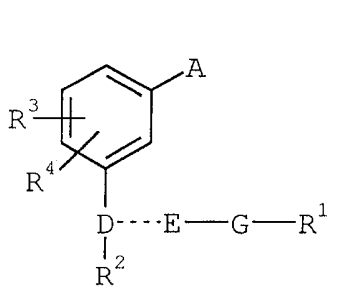
1-(1-naftyl)ethylen, 1-(2-naftyl)ethylen, 1-(4-fluorfenyl)-ethylen, 1-(4-chlorfenyl)ethylen, 1-(4-hydroxyfenyl)ethylen, 1-(4-methylfenyl)ethylen, 1-(1-naftyl)ethylen, 1-(2-naftyl)-ethylen, 1-(2-thienyl)ethylen, 1-(4-pyridyl)ethylen, 2-hydroxyethylen, 2-oxoethylen, 2-cyklopentylethylen, 2-cyklohexylethylen, 2-fenylethylen, 2-(1-naftyl)ethylen, 2-(2-naftyl)ethylen, 2-(4-fluorfenyl)ethylen, 2-(4-chlor-fenyl)ethylen, 2-(4-hydroxyfenyl)ethylen, 2-(4-methyl-fenyl)ethylen, 2-(1-naftyl)ethylen, 2-(2-naftyl)ethylen, 2-(2-thienyl)ethylen, 2-(4-pyridyl)ethylen, 1-hydroxy-2--methylethylen, 2-methyl-1-oxoethylen, 1-cyklopentyl-2-methyl-ethylen, 1-cyklohexyl-2-methylethylen, 2-methyl-1-fenyl-ethylen, 2-methyl-1-(1-naftyl)ethylen, 2-methyl-1-(2-naftyl)-ethylen, 1-(4-fluorfenyl)-2-methylethylen, 1-(4-chlor-fenyl)-2-methylethylen, 1-(4-hydroxyfenyl)-2-methylethylen, 1-(4-methylfenyl)-2-methylethylen, 2-methyl-1-(1-naftyl)-ethylen, 2-methyl-1-(2-naftyl)ethylen, 2-methyl-1-(2-thienyl)-ethylen, 2-methyl-1-(4-pyridyl)ethylen, 1-hydroxytrimethylen, 1-oxotrimethylen, 1-cyklopentyltrimethylen, 1-cyklohexyltri-methylen, 1-fenyltrimethylen, 1-(1-naftyl)trimethylen, 1-(2-naftyl)trimethylen, 1-(4-fluorfenyl)trimethylen, 1-(4-chlorfenyl)trimethylen, 1-(4-hydroxyfenyl)trimethylen, 1-(4-methylfenyl)trimethylen, 1-(1-naftyl)trimethylen, 1-(2-naftyl)trimethylen, 1-(2-thienyl)trimethylen, 1-(4-pyridyl)trimethylen, 3-hydroxytrimethylen, 3-oxotri-methylen, 3-cyklopentyltrimethylen, 3-cyklohexyltrimethylen, 3-fenyltrimethylen, 3-(1-naftyl)trimethylen, 3-(2-naftyl)-trimethylen, 3-(4-fluorfenyl)trimethylen, 3-(4-chlorfenyl)-trimethylen, 3-(4-hydroxyfenyl)trimethylen, 3-(4-methyl-fenyl)trimethylen, 3-(1-naftyl)trimethylen, 3-(2-naftyl)-trimethylen, 3-(2-thienyl)trimethylen a 3-(4-pyridyl)tri-methylen, ze kterých jsou preferovány alkylenové skupiny sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku a nesoucí jako substituent hydroxyl, oxyl nebo aryl. Preferovanější jsou alkyleny

18.10.00

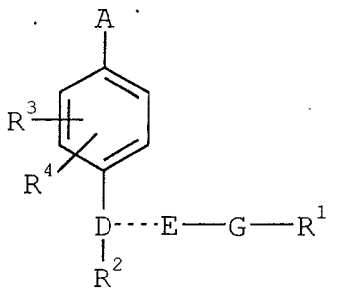
sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku a nesoucí jako substituent hydroxyl, oxyl nebo aryl. Nejpreferovanější jsou hydroxy-, oxo- a aryl- substituované methyleny a ethyleny.

Z nich jsou preferovány následující skupiny sloučenin podle předkládaného vynálezu:

(A) sloučeniny obecného vzorce Ia nebo Ib:



(Ia)



(Ib)

kde R^1, R^2, R^3, R^4, A, D, E a G odpovídají definicím, které již byly uvedeny výše, a zejména sloučeniny obecného vzorce Ia.

(B) sloučeniny, ve kterých Z představuje jednoduchou vazbu nebo alkylen sestávající z 1 nebo 2 atomů uhlíku.

(C) sloučeniny, ve kterých R^5 představuje vodík nebo nižší alkyl.

(D) sloučeniny, ve kterých R^6 představuje hydroxy nebo amin.

(E) sloučeniny, ve kterých X a Y jsou atomy kyslíku.

(F) sloučeniny, ve kterých D představuje skupinu CH nebo atom dusíku.

(G) sloučeniny, ve kterých E představuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu -NH-.

(H) sloučeniny, ve kterých G představuje substituovaný nebo nesubstituovaný alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku.

(I) sloučeniny, ve kterých R^1 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice již byla uvedena výše, nebo heterocyklu substituovaný 1 až 3

18.10.00

substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice již byla uvedena výše.

(J) sloučeniny, ve kterých R^2 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α, jejichž definice již byla uvedena výše, nebo heterocyklu substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α, jejichž definice již byla uvedena výše.

(K) sloučeniny, ve kterých R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé z nich představuje vodík, hydroxyl, halogen, nižší alkoxyl, amin nebo di(nižší alkyl)amin.

Zejména preferovány jsou sloučeniny, ve kterých Z odpovídá definici podle bodu (B), R^5 odpovídá definici podle bodu (C), R^6 odpovídá definici podle bodu (D), X a Y odpovídají definici podle bodu (E), D odpovídá definici podle bodu (F), E odpovídá definici podle bodu (G), G odpovídá definici podle bodu (H), R^1 odpovídá definici podle bodu (I), R^2 odpovídá definici podle bodu (J) a R^3 a R^4 odpovídají definici podle bodu (K) a ještě více sloučeniny obecného vzorce Ia a Ib a nejvíce sloučeniny obecného vzorce Ia.

(L) sloučeniny, ve kterých Z představuje jednoduchou vazbu nebo methylen.

(M) sloučeniny, ve kterých R^5 představuje vodík nebo methyl.

(N) sloučeniny, ve kterých R^6 představuje hydroxyl, amin nebo hydroxyamin.

(O) sloučeniny, ve kterých D představuje skupinu CH.

(P) sloučeniny, ve kterých E představuje skupinu -NH-.

(Q) sloučeniny, ve kterých G představuje substituovaný nebo nesubstituovaný alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku, kdy tento substituent je hydroxyl, oxo skupina, aryl nebo aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α, jejichž definice již byla uvedena výše.

18.10.00

(R) sloučeniny, ve kterých R^1 představuje aryl, 5- nebo 6-členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu, aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice již byla uvedena výše, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice již byla uvedena výše a který je případně přikondenzován k benzenu.

(S) sloučeniny, ve kterých R^2 představuje aryl, 5- nebo 6-členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu, nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně kondenzovaný s arylem substituovaným 1 až 3 substituenty nebo s benzenem (přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl).

(T) sloučeniny, ve kterých R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé z nich představuje vodík, hydroxyl nebo nižší alkoxyl.

Zejména preferovány jsou sloučeniny, ve kterých Z odpovídá definici podle bodu (L), R^5 odpovídá definici podle bodu (M), R^6 odpovídá definici podle bodu (N), X a Y odpovídají definici podle bodu (E), D odpovídá definici podle bodu (O), E odpovídá definici podle bodu (P), G odpovídá definici podle bodu (Q), R^1 odpovídá definici podle bodu (R), R^2 odpovídá definici podle bodu (S) a R^3 a R^4 odpovídají definici podle bodu (T) a ještě více sloučeniny obecného vzorce Ia a Ib a nejvíce sloučeniny obecného vzorce Ia.

(U) sloučeniny, ve kterých Z představuje jednoduchou vazbu.

(V) sloučeniny, ve kterých R^5 představuje vodík.

(W) sloučeniny, ve kterých R^6 představuje hydroxyl.

(X) sloučeniny, ve kterých G představuje alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku.

(Y) sloučeniny, ve kterých R^1 představuje aryl, 5- nebo 6-členný aromatický heterocyklus, který je případně

18.10.00

přikondenzován k benzenu nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je substituovaný arylem substituovaným 1 až 3 substituenty a který je případně přikondenzován k benzenu (substituent je vybrán ze substituentů α, jejichž definice již byla uvedena výše, nitroskupin, cykloalkylů, arylů, aryloxylů, aralkyloxylů, arylthiolů a cykloalkylů, arylů, aryloxylů, aralkyloxylů a arylthiolů, které jsou každý substituován 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α, jejichž definice již byla uvedena výše).

(Z) sloučeniny, ve kterých R^2 představuje aryl, thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl nebo pyridyl kondenzovaný s benzenem nebo aryl, který je substituovaný substituentem (přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl).

(AA) sloučeniny, ve kterých R^3 a R^4 každé z nich představuje vodík.

Zejména preferovány jsou sloučeniny, ve kterých Z odpovídá definici podle bodu (U), R^5 odpovídá definici podle bodu (V), R^6 odpovídá definici podle bodu (W), X a Y odpovídají definici podle bodu (E), D odpovídá definici podle bodu (O), E odpovídá definici podle bodu (P), G odpovídá definici podle bodu (X), R^1 odpovídá definici podle bodu (Y), R^2 odpovídá definici podle bodu (Z) a R^3 a R^4 odpovídají definici podle bodu (AA) a ještě více sloučeniny obecného vzorce Ia a Ib a nejvíce sloučeniny obecného vzorce Ia.

(AB) sloučeniny, ve kterých R^6 představuje hydroxyl.

(AC) sloučeniny, ve kterých G představuje alkylen sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku.

(AD) sloučeniny, ve kterých R^1 představuje aryl, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je substituovaný arylem substituovaným 1

18.10.00

až 3 substituenty a který je případně přikondenzován k benzenu (substituent je vybrán za halogenů, hydroxylů, nižších alkylů, nižších halogenalkylů, nižších alkoxylů, nitroskupin, cykloalkylů, arylů, aryloxylů a arylthiolů).

(AE) sloučeniny, ve kterých R^2 představuje aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku, 2-thienyl, 4-pyridyl nebo aryl sestávající z 6 až 10 atomů uhlíku substituovaný substituentem (přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl).

Zejména preferovány jsou sloučeniny, ve kterých Z odpovídá definici podle bodu (U), R^5 odpovídá definici podle bodu (V), R^6 odpovídá definici podle bodu (AB), X a Y odpovídají definici podle bodu (E), D odpovídá definici podle bodu (O), E odpovídá definici podle bodu (P), G odpovídá definici podle bodu (AC), R^1 odpovídá definici podle bodu (AD), R^2 odpovídá definici podle bodu (AE) a R^3 a R^4 odpovídají definici podle bodu (AA) a ještě více sloučeniny obecného vzorce Ia a Ib a nejvíce sloučeniny obecného vzorce Ia.

(AF) sloučeniny, ve kterých G představuje methylen, methylmethylen nebo ethylmethylen.

(AG) sloučeniny, ve kterých R^1 představuje aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku, thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl nebo pyridyl kondenzovaný s benzenem nebo aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku, který je substituovaný 1 až 3 substituenty (přičemž tento substituent je vybrán z halogenů, hydroxylů, nižších alkylů, nižších halogenalkylů, nižších alkoxylů a nitroskupin).

(AH) sloučeniny, ve kterých R^2 představuje fenyl nebo fenyl substituovaný substituentem (přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl).

18.10.00

Zejména preferovány jsou sloučeniny, ve kterých Z odpovídá definici podle bodu (U), R^5 odpovídá definici podle bodu (V), R^6 odpovídá definici podle bodu (AB), X a Y odpovídají definici podle bodu (E), D odpovídá definici podle bodu (O), E odpovídá definici podle bodu (P), G odpovídá definici podle bodu (AF), R^1 odpovídá definici podle bodu (AG), R^2 odpovídá definici podle bodu (AH) a R^3 a R^4 odpovídají definici podle bodu (AA) a ještě více sloučeniny obecného vzorce Ia a Ib a nejvíce sloučeniny obecného vzorce Ia.

(AI) sloučeniny, ve kterých G představuje methylmethylen.

(AJ) sloučeniny, ve kterých R^1 představuje fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 3-methylfenyl, 4-methylfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3,4,5-trifluorfenyl, thienyl nebo pyridyl.

(AK) sloučeniny, ve kterých R^2 představuje fenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-methylfenyl nebo 4-methoxyfenyl.

Zejména preferovány jsou sloučeniny, ve kterých Z odpovídá definici podle bodu (U), R^5 odpovídá definici podle bodu (V), R^6 odpovídá definici podle bodu (AB), X a Y odpovídají definici podle bodu (E), D odpovídá definici podle bodu (O), E odpovídá definici podle bodu (P), G odpovídá definici podle bodu (AI), R^1 odpovídá definici podle bodu (AJ), R^2 odpovídá definici podle bodu (AK) a R^3 a R^4 odpovídají definici podle bodu (AA) a ještě více sloučeniny obecného vzorce Ia a Ib a nejvíce sloučeniny obecného vzorce Ia.

(AL) sloučeniny, ve kterých R^1 představuje fenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 1-naftyl, 2-thienyl nebo 4-pyridyl.

Zejména preferovány jsou sloučeniny, ve kterých Z odpovídá definici podle bodu (U), R^5 odpovídá definici podle bodu (V),

18.10.00

R^6 odpovídá definici podle bodu (AB), X a Y odpovídají definici podle bodu (E), D odpovídá definici podle bodu (O), E odpovídá definici podle bodu (P), G odpovídá definici podle bodu (AF), R^1 odpovídá definici podle bodu (AL), R^2 odpovídá definici podle bodu (AH) a R^3 a R^4 odpovídají definici podle bodu (AA) a ještě více sloučeniny obecného vzorce Ia a Ib a nejvíce sloučeniny obecného vzorce Ia.

Zejména preferované sloučeniny jsou:

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-{3-[(4-fluorfenyl)-(1-fenylethylamino)methyl]-fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(1-fenylethylamino)methyl]-fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-{3-[4-pyridyl-(1-fenylethylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-(3-{4-pyridyl-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-(3-{fenyl-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-pyridyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

18.10.00

4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-(3-{[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

4-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

4-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

4-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-(3-{[1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino]-(*p*-tolyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methylfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-hydroxy-4-(3-{[4-methoxyfenyl)-[1-(naftalen-1-yl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-fenylethylamino]methyl}fenyl-amino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

hydrochlorid 3-(3-{[4-(*p*-tolyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]fenylmethyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]fenyl-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]fenyl-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

18.10.00

3-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-fenylethylamino]methyl}fenyl-amino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(1-naftyl)ethylamino]fenylmethyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(1-naftyl)ethylamino]-*p*-tolylmethyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion a

3-hydroxy-4-(3-{[1-fenylethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion.

V případě, že sloučeniny obecného vzorce I obsahují bazickou skupinu, jako je aminoskupina, pak mohou tvořit soli s kyselinami, v případě, že obsahují kyselou skupinu, pak mohou tvořit soli s bázemi. Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy kyseliny nebo báze použité pro tvorbu takových solí, za předpokladu, že, v případě sloučenin určených pro použití jako léčiv, vzniklá sůl je farmaceuticky přijatelná, což, jak je v dané problematice běžně chápáno, znamená, že sloučenina není znatelně méně aktivní nebo nepřijatelně méně aktivní a není znatelně jedovatější nebo nepřijatelně jedovatější než původní sloučenina obecného vzorce I. V případě, že je sloučenina obecného vzorce I určená pro nefarmaceutické účely, například jako meziprodukt pro přípravu dalších případně aktivnějších sloučenin, není nutné žádné omezení.

Příklady solí, které vznikají s bazickou skupinou zahrnují: soli s anorganickými kyselinami, například, soli s halogenovodíky (jako jsou soli s fluorovodíkem, soli s chlorovodíkem, soli s bromovodíkem a soli s jodovodíkem), soli s kyselinou dusičnou, soli s kyselinou chloristou, soli s kyselinou sírovou a soli s kyselinou fosforečnou, soli s organickými kyselinami, například, soli s nižšími alkansulfonovými kyselinami (jako jsou soli s methansulfonovou

18.10.00

kyselinou, soli s kyselinou trifluormethansulfonovou a soli s kyselinou ethansulfonovou), soli s kyselinou arylsulfonovou (jako jsou soli s kyselinou benzensulfonovou a soli s kyselinou *p*-toluensulfonovou), soli s kyselinou octovou, soli s kyselinou jablečnou, soli s kyselinou fumarovou, soli s kyselinou jantarovou, soli s kyselinou citrónovou, soli s kyselinou askorbovou, soli s kyselinou vinnou, soli s kyselinou šťavelovou a soli s kyselinou maleinovou a soli a aminokyselinami (jako jsou soli s glycinem, soli s lysinem, soli s argininem, soli s ornithinem, soli s kyselinou glutamovou a soli s kyselinou asparagovou). Z nich jsou nejpreferovanější soli s halogenovodíkovými kyselinami.

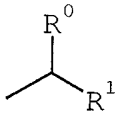
Příklady solí, které vznikají s kyselou skupinou zahrnují: soli s alkalickými kovy (jako jsou sodné soli, draselné soli a litné soli), soli kovů alkalických zemin (jako jsou vápenaté soli a hořečnaté soli), soli s dalšími kovy (jako jsou hlinité soli a soli železa), soli aminů, například anorganické soli jako jsou amonné soli a organické soli (jako jsou soli *tert*-oktylaminu, soli dibenzylaminu, soli morfolinu, soli glukosaminu, soli alkylesterů fenylglycinu, soli ethylendiaminu, soli *N*-methylglukosaminu, soli guanidinu, soli diethylaminu, soli triethylaminu, soli dicyklohexylaminu soli *N,N'*-dibenzylethylendiaminu, soli chlorprokainu, soli prokainu, soli diethanolaminu, *N*-benzylfenethylaminu, soli piperazinu, tetramethylamoniové soli a tris(hydroxymethyl)-aminomethanové soli) a soli s aminokyselinami (jako jsou soli s glycinem, soli s lysinem, soli s argininem, soli s ornithinem, soli s kyselinou glutamovou a soli s kyselinou asparagovou).

Protože sloučeniny obecného vzorce I obsahují v molekule asymetrické atomy uhlíku, existují ve formě různých izomerů. V předkládaném vynálezu všechny jsou tyto izomery a jejich směsi reprezentovány jedním obecným vzorcem, tj. obecným

18.10.00

vzorcem I, a tyto izomery a směsi těchto izomerů v jakémkoliv poměru všechny spadají do předkládaného vynálezu.

V případě, že část molekuly sloučeniny obecného vzorce I $-G-R^1$ je skupina:



pak obsahuje asymetrický atom uhlíku, ke kterému jsou připojeny skupiny R^0 a R^1. V případě, že R^0 představuje methyl a R^1 představuje případně substituovaný fenyl, preferujeme, aby tyto sloučeniny byly v konfiguraci *R*.

V případě, že byla sloučenina obecného vzorce I ponechána na vzduchu nebo byla rekrystalizována, pak tato sloučenina případně absorbuje vodu, čímž vzniká hydrát. Takové hydráty také spadají do předkládaného vynálezu.

V případě, že sloučenina obecného vzorce I obsahuje kyselou skupinu nebo některé bazické skupiny, pak případně tvoří estery. Příklady takových esterů zahrnují estery s hydroxylovými skupinami a estery s karboxylovými skupinami. Ester je případně běžná chránicí skupina nebo chránicí skupina, kterou lze odstranit *in vivo* biologickými postupy jako je hydrolýza.

Pojem „běžná chránicí skupina" označuje chránicí skupinu, kterou lze odštěpit chemickými postupy jako je hydrogenolýza, hydrolýza, elektrolýza nebo fotolýza.

Preferované příklady takových běžných chránicích skupin pro ester hydroxylové skupiny zahrnují:

nižší alifatické acyly, například:

alkanoyly, jako je formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, oktanoyl, nonanoyl, dekanoyl, 3-methylnonanoyl, 8-methylnonanoyl, 3-ethyloktanoyl, 3,7-dimethyloktanoyl, undekanoyl, dodekanoyl, tridekanoyl, tetradekanoyl, pentadekanoyl, hexadekanoyl, 1-methylpentadekanoyl,

18.10.00

14-methylpentadekanoyl, 13,13-dimethyltetradekanoyl, heptadekanoyl, 15-methylhexadekanoyl, oktadekanoyl, 1-methylheptadekanoyl, nonadekanoyl, ikosanoyl a henikosanoyl;

halogenované alkylkarbonyly, jako je chloracetyl, dichloracetyl, trichloracetyl a trifluoracetyl;

alkoxyalkylkarbonyl, jako je methoxyacetyl; a

nenasycené alkyl karbonyly, jako je akryloyl, propioloyl, methakryloyl, krotonoyl, isokrotonoyl a (*E*)-2-methyl-2-butenoyl;

s výhodou se jedná o nižší alifatické acyly sestávající z 1 až 3 atomů uhlíku;

aromatické acyly, například:

arylkarbonyly, jako je benzoyl, α-naftoyl a β-naftoyl;

halogenované arylkarbonyly, jako je 2-brombenzoyl a 4-chlorbenzoyl;

nižším alkylem substituované arylkarbonyly, jako je 2,4,6-trimethylbenzoyl a 4-toluoyl;

nižším alkoxylem substituované arylkarbonyly, jako je 4-anisoyl;

nitrované arylkarbonyly, jako je 4-nitrobenzoyl a 2-nitrobenzoyl;

nižší alkoxykarbonylované arylkarbonyly, jako je 2-(methoxykarbonyl)benzoyl a

arylované arylkarbonyly, jako je 4-fenylbenzoyl;

alkoxykarbonyly, například:

nižší alkoxykarbonyly, jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, butoxykarbonyl, *sek*-butoxykarbonyl, *terc*-butoxykarbonyl a isobutoxykarbonyl; a

halogenem nebo tri(nižší alkyl)silylem substituované nižší alkoxykarbonyly, jako je 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl a 2-trimethylsilylethoxykarbonyl;

tetrahydropyranyly nebo tertahydrothiopyranyly, jako je:

18.10.00

tetrahydropyran-2-yl, 3-bromtetrahydropyran-2-yl, 4-methoxytetrahydropyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-2-yl a 4-methoxytetrahydrothiopyran-4-yl;

tetrahydrofuranyly nebo tertahydrothiofuranyly, jako je:

tetrahydrofuran-2-yl, a tetrahydrothiofuran-2-yl;

silyly, například:

tri(nižší alkyl)silyly, jako je trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, *terc*-butyldimethylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyldi-*terc*-butylsilyl a triisopropylsilyl a

tri(nižší alkyl)silyly substituované 1 nebo 2 aryly, jako je difenylmethylsilyl, difenylbutylsilyl, difenylisopropylsilyl a fenyldiisopropylsilyl;

alkoxymethyly, například:

nižší alkoxymethyly, jako je methoxymethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxymethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl a *terc*-butoxymethyl;

nižším alkoxylem substituované alkoxymethyly, jako je 2-methoxyethoxymethyl; a

halogen(nižší alkoxy)methyly, jako je 2,2,2-trichlorethoxymethyl a bis(2-chlorethoxy)methyl;

substituované ethyly, například:

nižším alkoxylem substituované ethyly, jako je 1-ethoxyethyl a 1-(isopropoxy)ethyl; a

halogenované ethyly, jako je 2,2,2-trichlorethyl;

aralkyly, například:

nižší alkyly substituované 1 až 3 aryly, jako je benzyl, α-naftylmethyl, β-naftylmethyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, α-naftyldifenylmethyl a 9-anthrylmethyl; a

nižší alkyly substituované 1 až 3 substituovanými aryly, kde jeden nebo více arylů je substituovaných jedním nebo více nižšími alkyly, nižšími alkoxyly, nitroskupinami, halogeny nebo kyanoskupinami, jako je 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethlybenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl,

18.10.00

4-methoxyfenyldifenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenyl, 4-chlorbenzyl, 4-brombenzyl a 4-kyanobenzyl;

alkenyloxykarbonyly:

jako je vinyloxykarbonyl a aryloxykarbonyl; a

aralkyloxykarbonyly, ve kterých je aryl substituovaný 1 nebo 2 nižšími alkoxyly nebo nitroskupinami:

jako je benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 2-nitrobenzyloxykarbonyl a 4-nitrobenzyloxykarbonyl.

Preferované příklady takových běžných chránicích skupin na ester karboxylové skupiny zahrnují:

nižší alkyly, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše;

nižší alkenyly, jako je vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-methyl-2-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-ethyl-2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 1-methyl-2-butenyl, 1-methyl-1-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-ethyl-2-butenyl, 3-butenyl, 1-methyl-3-butenyl, 2-methyl-3-butenyl, 1-ethyl-3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 1-methyl-2-pentenyl, 2-methyl-2-pentenyl, 3-pentenyl, 1-methyl-3-pentenyl, 2-methyl-3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 2-methyl-4-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl a 5-hexenyl;

nižší alkynyly, jako je ethynyl, 2-propynyl, 1-methyl-2-propynyl, 2-methyl-2-propynyl, 2-ethyl-2-propynyl, 2-butynyl, 1-methyl-2-butynyl, 2-methyl-2-butynyl, 1-ethyl-2-butynyl, 3-butynyl, 1-methyl-3-butynyl, 2-methyl-3-butynyl, 1-ethyl-3-butynyl, 2-pentynyl, 1-methyl-2-pentynyl, 2-methyl-2-pentynyl, 3-pentynyl, 1-methyl-3-pentynyl, 2-methyl-3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-methyl-4-pentynyl, 2-methyl-4-pentynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl a 5-hexynyl;

nižší halogenalkyly, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše;

18.10.00

nižší hydroxyalkyly, jako je 2-hydroxyethyl, 2,3-dihydroxypropyl, 3-hydroxypropyl, 3,4-dihydroxybutyl a 4-hydroxybutyl;

nižší alifatický acyl - nižší alkyly, jako je acetylmethyl;

aralkyly, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše;

silyly, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše;

Pojem „chránicí skupina odštěpitelná *in vivo* biologickými postupy jako je hydrolýza" označuje chránicí skupinu, která je odštěpitelná *in vivo* biologickými postupy jako je hydrolýza a tvoří volnou kyselinu nebo její sůl. To, zda je sloučenina takový derivát nebo ne, se stanovuje podáváním intravenózní injekce pokusnému zvířeti, jako je krysa nebo myš a následně studiem tělesných tekutin zvířete, čímž se stanoví, zda byla detekována sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Preferované příklady takových chránicích skupin, které lze odštěpit *in vivo* a, které případně tvoří estery s hydroxylovými skupinami, zahrnují:

nižší karbonyloxyalkyly, například:

1-(acyloxyl)-nižší alkyly, např.:

1-(nižší alifatický acyloxyl)-nižší alkyly, jako je formyloxymethyl, acetoxymethyl, dimethylaminoacetoxymethyl, propionyloxymethyl, butyryloxymethyl, pivaloyloxymethyl, valeryloxymethyl, isovaleryloxymethyl, hexanoyloxymethyl, 1-formyloxyethyl, 1-acetoxyethyl, 1-propionyloxyethyl, 1-butyryloxyethyl, 1-pivaloyloxyethyl, 1-valeryloxyethyl, 1-isovaleryloxyethyl, 1-hexanoyloxyethyl, 1-formyloxypropyl, 1-acetoxypropyl, 1-propionyloxypropyl, 1-butyryloxypropyl, 1-pivaloyloxypropyl, 1-valeryloxypropyl, 1-isovaleryloxypropyl, 1-hexanoyloxypropyl, 1-acetoxybutyl, 1-propionyloxybutyl, 1-butyryloxybutyl, 1-pivaloyloxybutyl, 1-acetoxypentyl, 1-propionyloxypentyl, 1-butyryloxypentyl, 1-pivaloyloxypentyl a 1-pivaloyloxyhexyl;

1-(cykloalkylkarbonyloxy)-nižší alkyly, jako je cyklopentylkarbonyloxymethyl, cyklohexylkarbonyloxymethyl, 1-cyklopentylkarbonyloxyethyl, 1-cyklohexylkarbonyloxyethyl, 1-cyklopentylkarbonyloxypropyl, 1-cyklohexylkarbonyloxypropyl, 1-cyklopentylkarbonyloxybutyl a 1-cykloylkarbonyloxybutyl; a

1-(aromatický acyloxyl)-nižší alkyly, jako je benzoyloxymethyl;

(nižší alkoxykarbonyloxy)alkyly, jako je methoxykarbonyloxymethyl, ethoxykarbonyloxymethyl, propoxykarbonyloxymethyl, isopropoxykarbonyloxymethyl, butoxykarbonyloxymethyl, isobutoxykarbonyloxymethyl, pentyloxykarbonyloxymethyl, hexyloxykarbonyloxymethyl, cyklohexyloxykarbonyloxymethyl, cyklohexyloxykarbonyloxy(cyklohexyl)methyl, 1-(methoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(propoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(isopropoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(butoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(isobutoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(*terc*-butoxykarbonyloxy)ethyl, 1-(pentyloxykarbonyloxy)-ethyl, 1-(hexyloxykarbonyloxy)ethyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)ethyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(cyklopentyloxykarbonyloxy)butyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)butyl, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)ethyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)propyl, 1-(methoxykarbonyloxy)propyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)propyl, 1-(propoxykarbonyloxy)propyl, 1-(isopropoxykarbonyloxy)propyl, 1-(butoxykarbonyloxy)propyl, 1-(isobutoxykarbonyloxy)propyl, 1-(pentyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(hexyloxykarbonyloxy)propyl, 1-(methoxykarbonyloxy)butyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)butyl, 1-(propoxykarbonyloxy)butyl, 1-(isopropoxykarbonyloxy)butyl, 1-(butoxykarbonyloxy)butyl, 1-(isobutoxykarbonyloxy)butyl, 1-(methoxykarbonyloxy)pentyl, 1-(ethoxykarbonyloxy)pentyl, 1-(methoxykarbonyloxy)hexyl a 1-(ethoxykarbonyloxy)hexyl;

oxodioxolenylmethyly, jako je (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, [5-(4-methylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]-methyl, [5-(4-methoxyfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl,

18.10.00

[5-(4-fluorfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, [5-(4-chlorfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl]methyl, (2-oxo-1,3-dioxolen-4--yl)methyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-ethyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl, (5-propyl-2-oxo-1,3--dioxolen-4-yl)methyl, (5-isopropyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)-methyl a (5-butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl;

ftalidyly, jako je ftalidyl, dimethylftalidyl a dimethoxyftalidyl;

nižší alifatické acyly, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše;

aromatické acyly, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše;

poloviční estery a poloviční soli kyseliny jantarové;

ester tvořící zbytky, jako jsou aminokyseliny;

karbamoyly;

karbamoyly substituované 1 nebo 2 nižšími alkyly; a

1-(acyloxy)alkyloxykarbonyly, jako je pivaloyloxymethylkarbonyl;

z nich jsou preferovány karbonyloxyalkyly.

Preferované příklady takových chránicích skupin, které lze odštěpit *in vivo* a, které případně tvoří estery s karboxylovými skupinami, zahrnují:

alkoxyalkyly, například:

nižší alkoxy(nižší alkyl) skupiny, jako je methoxyethyl, 1-ethoxyethyl, 1-methyl-1-methoxyethyl, 1-(isopropoxy)ethyl, 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl, 1,1-dimethyl-1-methoxyethyl, ethoxymethyl, propoxymethyl, isopropoxymethyl, butoxymethyl a *terc*-butoxymethyl; a

(nižším alkoxylem substituovaný)-(nižší alkoxyl) (nižší alkyl) skupiny, jako je 2-methoxyethoxymethyl;

aryloxy-nižší alkyly, jako je fenoxymethyl; a

halogenované (nižší alkoxyl)(nižší alkyl) skupiny, jako je 2,2,2-trichloethoxymethyl a bis(2-chlorethoxy)methyl;

18.10.00

nižší alkoxykarbonyl-nižší alkyl skupiny, jako je methoxykarbonylmethyl;

nižší kyanoalkyly, jako je kyanomethyl a 2-kyanoethyl;

nižší alkyl-thiomethyly, jako je methylthiomethyl a ethylthiomethyl;

arylthiomethyly, jako je fenylthiomethyl a naftylthiomethyl;

nižší alkylsulfonyl-nižší alkyl skupiny, které jsou případně substituované halogenem, jako je 2-methansulfonylethyl a 2-trifluormethansulfonylethyl;

arylsulfonyl-nižší alkyl skupiny, jako je 2-benzensulfonylethyl a 2-toluensulfonylethyl;

1-(acyloxyl)-nižší alkyl skupiny, ftalidyly, aryly a nižší alkyly, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše;

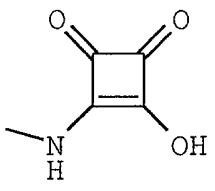
karboxyalkyly, jako je karboxymethyl; a

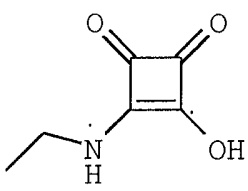
amid tvořící zbytky aminokyselin, jako je fenylalanin.

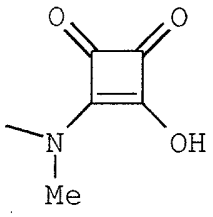
V případě, že sloučenina obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu obsahuje aminoskupinu a/nebo karboxylovou skupinu, lze ji převést na jiné deriváty než jsou uvedené farmaceuticky přijatelné soli nebo estery. Příklady takových dalších derivátů zahrnují amidy.

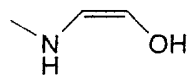
Konkrétní příklady sloučenin obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu zahrnují sloučeniny uvedené v tabulkách 1 až 6. Je ovšem třeba chápat, že vynález není omezen na tyto sloučeniny. Sloučeniny uvedené v tabulkách 1 až 6 jsou sloučeniny strukturních vzorců I-1 až I-6.

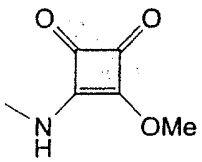
V tabulkách 1 až 6 jsou substituenty R^1, R^2 a A následující skupiny:

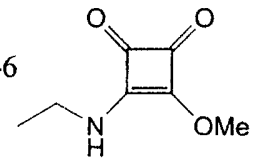
a-1 

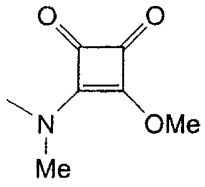
a-2 

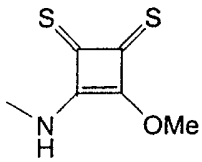
a-3 

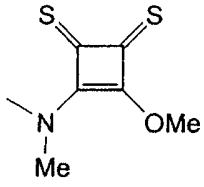
a-4 

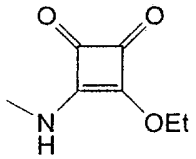
a-5 

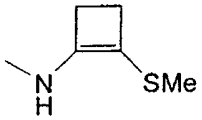
a-6 

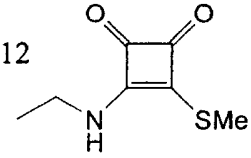
a-7 

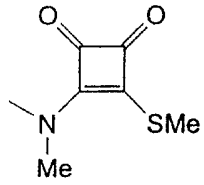
a-8 

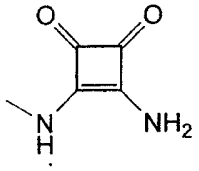
a-9 

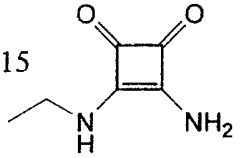
a-10 

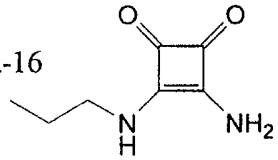
a-11 

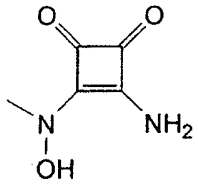
a-12 

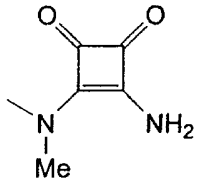
a-13 

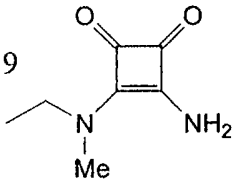
a-14 

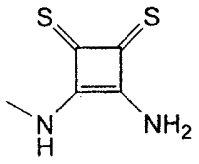
a-15 

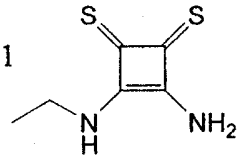
a-16 

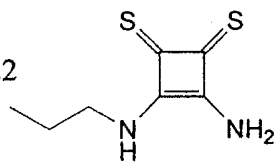
a-17 

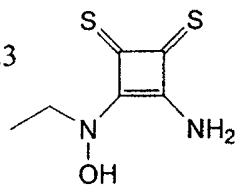
a-18 

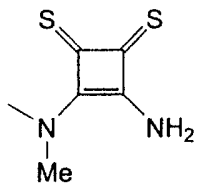
a-19 

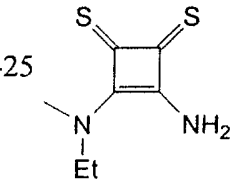
a-20 

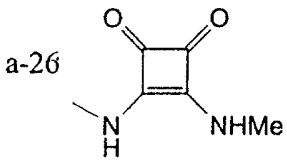
a-21 

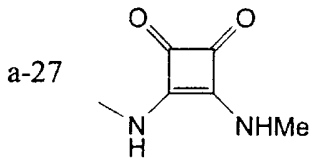
a-22 

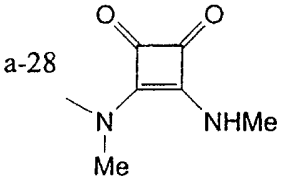
a-23 

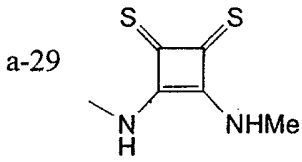
a-24 

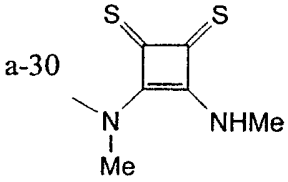
a-25 

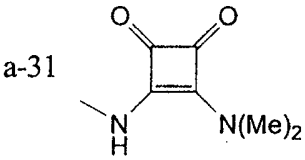
a-26 

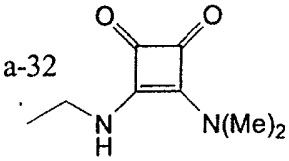
a-27 

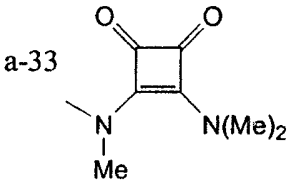
a-28 

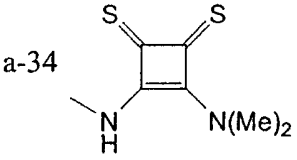
a-29 

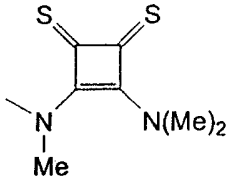
a-30 

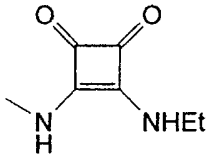
a-31 

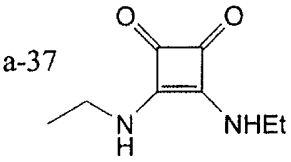
a-32 

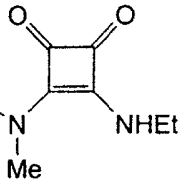
a-33 

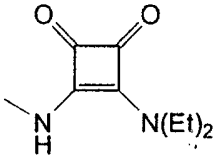
a-34 

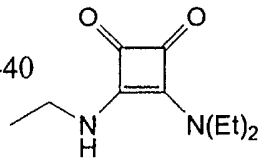
a-35 

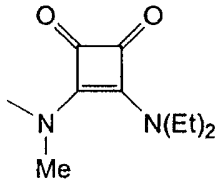
a-36 

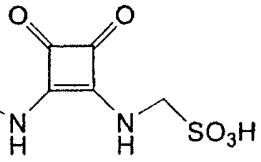
a-37 

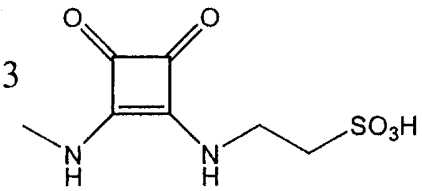
a-38 

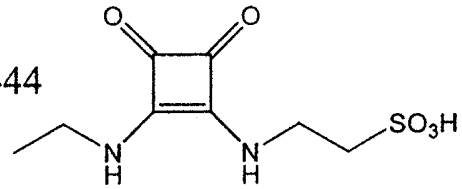
a-39 

a-40 

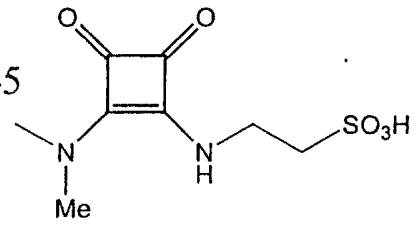
a-41 

a-42 

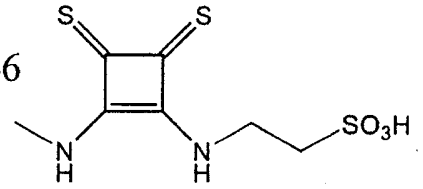
a-43 

a-44 

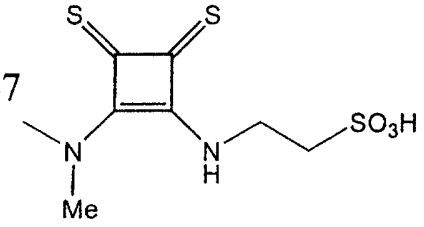
a-45



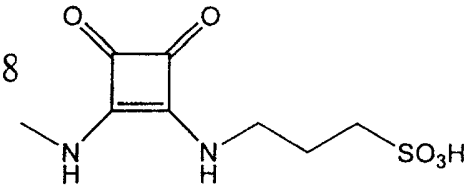
a-46



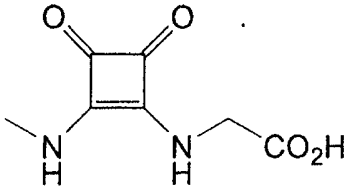
a-47



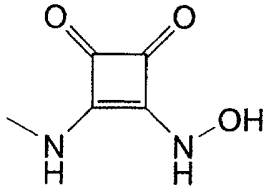
a-48



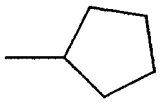
a-49



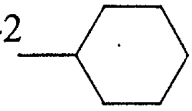
a-50



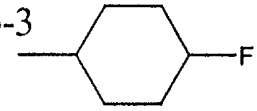
b-1



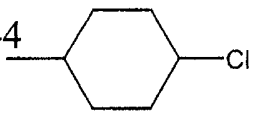
b-2



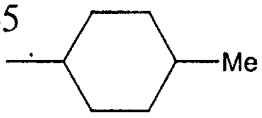
b-3



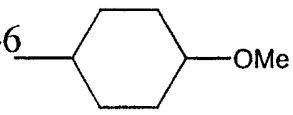
b-4



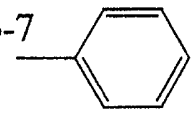
b-5



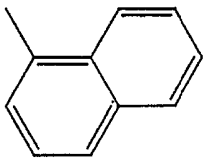
b-6



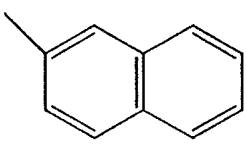
b-7

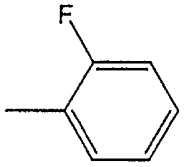


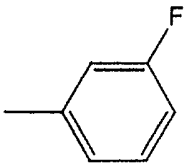
b-8



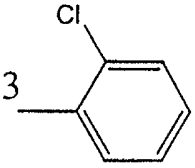
b-9

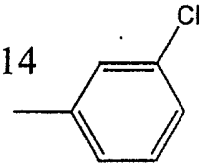


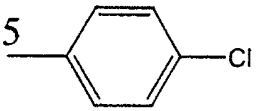
b-10 

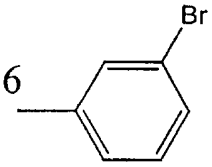
b-11 

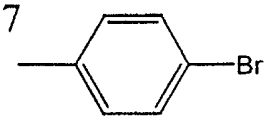
b-12 

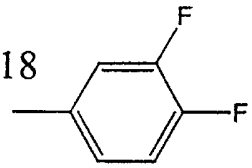
b-13 

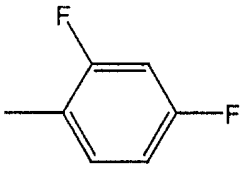
b-14 

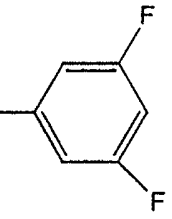
b-15 

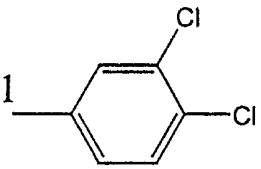
b-16 

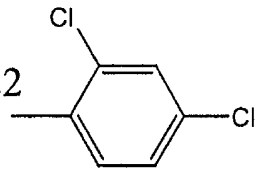
b-17 

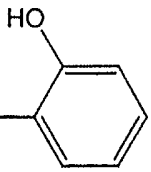
b-18 

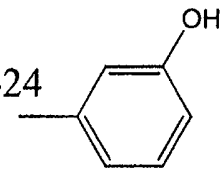
b-19 

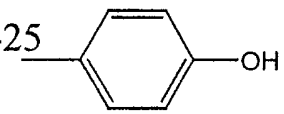
b-20 

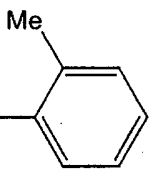
b-21 

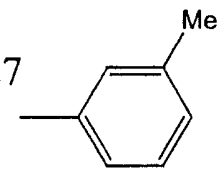
b-22 

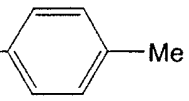
b-23 

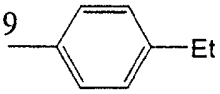
b-24 

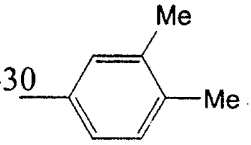
b-25 

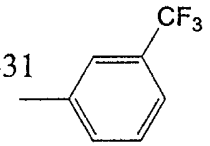
b-26 

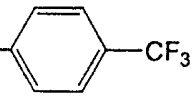
b-27 

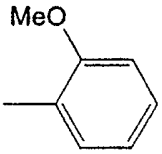
b-28 

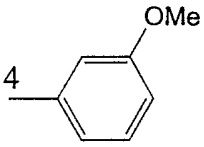
b-29 

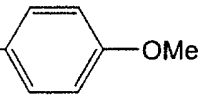
b-30 

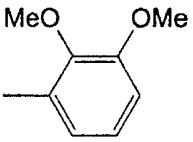
b-31 

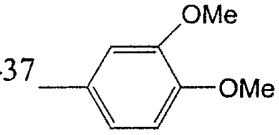
b-32 

b-33 

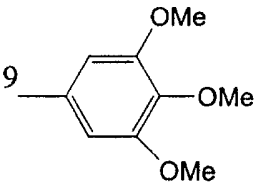
b-34 

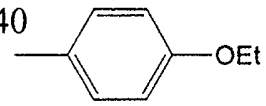
b-35 

b-36 

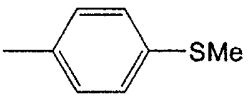
b-37 

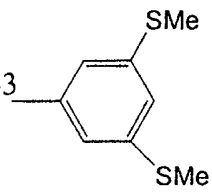
b-38 

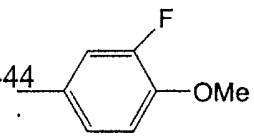
b-39 

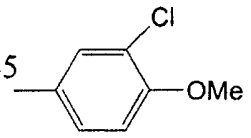
b-40 

b-41 

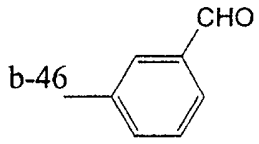
b-42 

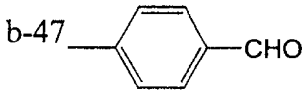
b-43 

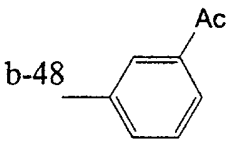
b-44 

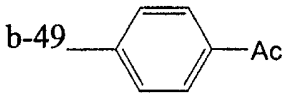
b-45 

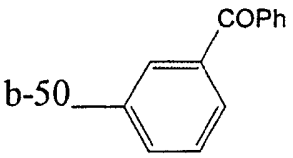
18.10.00


b-46
CHO

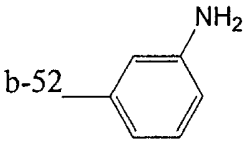

b-47
CHO

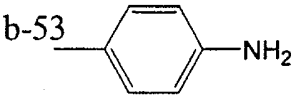

b-48
Ac


b-49
Ac

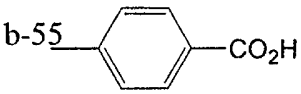

b-50
COPh

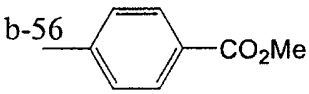

b-51
COPh

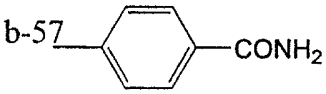

b-52
NH2

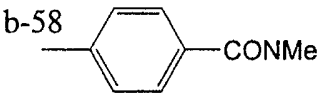

b-53
NH2

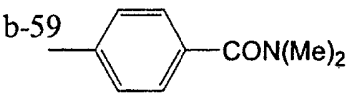

b-54
NHMe

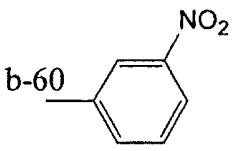

b-55
CO2H


b-56
CO2Me

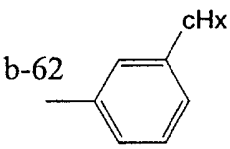

b-57
CONH2

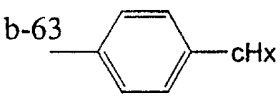

b-58
CONMe


b-59
CON(Me)2

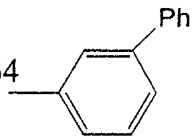

b-60
NO2

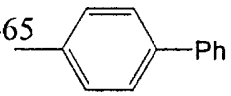

b-61
NO2

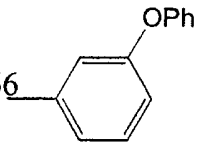

b-62
cHx

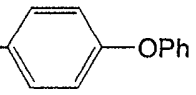

b-63
cHx

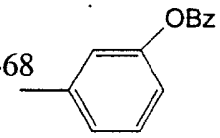
18.10.00

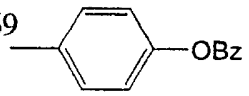
b-64 

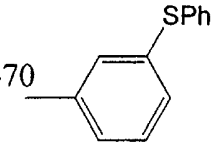
b-65 

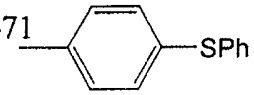
b-66 

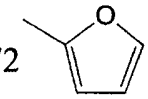
b-67 

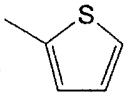
b-68 

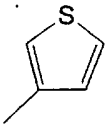
b-69 

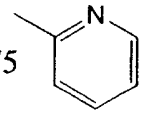
b-70 

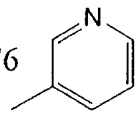
b-71 

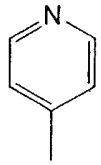
b-72 

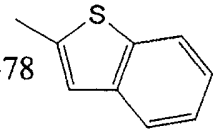
b-73 

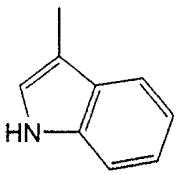
b-74 

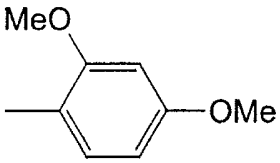
b-75 

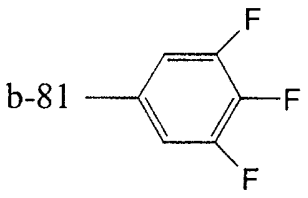
b-76 

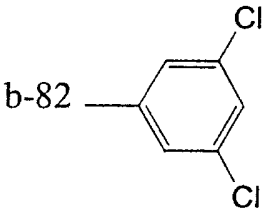
b-77 

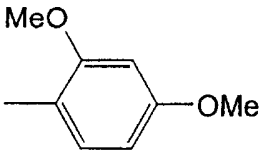
b-78 

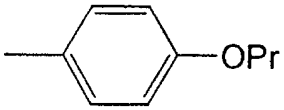
b-79 

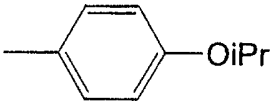
b-80 

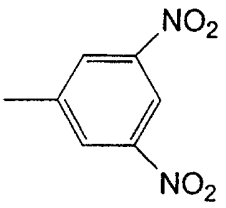
b-81 

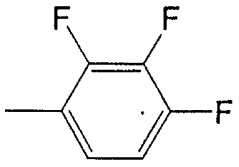
b-82 

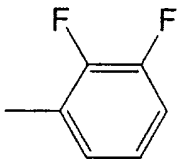
b-83 

b-84 

b-85 

b-86 

b-87 

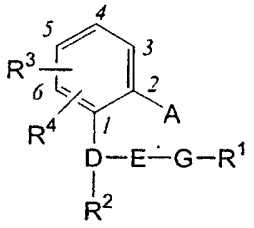
b-88 

18.10.00

V tabulkách a u výše uvedených skupin byly použity následující zkratky:

Ac:	acetyl
Bz:	benzyl
cHx:	cyklohexyl
Et:	ethyl
Me:	methyl
Ph:	fenyl
Pr:	propyl
iPr:	isopropyl
Sub. č.:	substituent číslo

Tabulka 1



(I-1)

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-1	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-2	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-3	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-4	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-5	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-6	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-7	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-8	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-9	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-10	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-11	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-12	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-13	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-14	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-15	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-16	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-17	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-18	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-19	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-20	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-21	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-22	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-23	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-24	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-25	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-26	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-27	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-28	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-29	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-30	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-31	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-32	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-33	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-34	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-35	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-36	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-37	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-38	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-39	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-40	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-41	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-42	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-43	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-44	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-45	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-46	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-47	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-48	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-49	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-50	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-51	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-52	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-53	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-54	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-55	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-56	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-57	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-58	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-59	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-60	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-61	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-62	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-63	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-64	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-65	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-66	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-67	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-68	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-69	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-70	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-71	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-72	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-73	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-74	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-75	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-76	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-77	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-78	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-79	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-80	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-81	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-82	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-83	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-84	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-85	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-86	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-87	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-88	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-89	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-90	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-91	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-92	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-93	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-94	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-95	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-96	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-97	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-98	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-99	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-100	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-101	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-102	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-103	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-104	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-105	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-106	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-107	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-108	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-109	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-110	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R^4	A Substituent č.	D	E	G
1-111	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-112	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-113	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
1-114	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-115	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-116	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-117	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-118	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-119	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-120	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-121	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-122	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-123	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-124	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-125	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-126	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-127	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-128	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-129	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-130	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-131	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-132	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-133	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sl. No.	R^1 Sub. No.	R^2 Sub. No.	R^3	R^4	A Sub. No.	D	E	G
1-134	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-135	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-136	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-137	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-138	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-139	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-140	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-141	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-142	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-143	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-144	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-145	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-146	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-147	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-148	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-149	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-150	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-151	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-152	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-153	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-154	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-155	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-156	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-157	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-158	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-159	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-160	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-161	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-162	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-163	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-164	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-165	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-166	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-167	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-168	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-169	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-170	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-171	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-172	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-173	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-174	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-175	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-176	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-177	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-178	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-179	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R^4	A Substituent č.	D	E	G
1-180	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-181	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-182	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-183	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-184	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-185	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-186	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-187	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-188	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-189	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-190	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-191	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-192	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-193	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-194	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-195	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-196	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-197	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-198	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-199	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-200	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-201	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-202	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-203	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-204	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-205	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-206	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-207	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-208	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-209	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-210	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-211	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-212	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-213	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-214	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-215	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-216	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-217	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-218	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-219	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-220	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-221	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-222	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-223	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-224	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-225	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-226	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-227	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-228	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-229	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-230	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-231	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-232	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-233	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-234	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-235	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-236	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-237	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-238	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-239	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-240	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-241	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-242	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-243	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-244	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-245	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-246	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-247	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-248	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

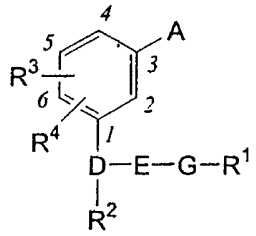
Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-249	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-250	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-251	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-252	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-253	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-254	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-255	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-256	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-257	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-258	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-259	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-260	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-261	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-262	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-263	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-264	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-265	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-266	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-267	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-268	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-269	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-270	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-271	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-272	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-273	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-274	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-275	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-276	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-277	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-278	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-279	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-280	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-281	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-282	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-283	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-284	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-285	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-286	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-287	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-288	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-289	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-290	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-291	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-292	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-293	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-294	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	D	E	G
1-295	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
1-296	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Tabulka 2



(I-2)

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-4	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-5	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-6	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-7	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-8	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-9	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-10	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-11	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-12	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-13	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-14	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-15	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-16	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-17	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-18	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloc.	R^1 Sub.	R^2 Sub.	R^3	R4	A Sub.	D	E	G
2-19	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-20	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-21	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-22	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-23	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-24	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-25	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-26	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-27	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-28	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-29	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-30	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-31	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-32	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-33	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-34	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-35	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-36	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-37	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-38	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-39	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-40	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-41	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-42	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-43	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-44	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-45	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-46	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-47	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-48	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-49	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-50	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-51	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-52	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-53	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-54	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-55	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-56	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-57	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-58	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-59	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-60	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-61	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-62	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-63	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-64	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-65	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-66	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-67	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-68	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-69	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-70	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-71	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-72	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-73	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-74	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-75	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-76	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-77	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-78	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-79	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-80	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-81	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-82	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-83	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-84	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-85	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-86	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-87	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-88	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-89	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-90	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-91	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-92	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-93	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-94	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-95	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-96	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-97	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-98	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-99	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-100	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-101	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-102	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-103	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-104	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-105	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-106	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-107	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-108	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-109	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-110	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-111	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-112	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-113	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-114	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-115	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-116	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-117	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-118	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-119	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-120	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-121	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-122	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-123	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-124	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-125	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-126	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-127	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-128	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-129	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-130	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-131	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-132	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-133	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloúč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-134	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-135	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-136	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-137	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-138	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-139	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-140	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-141	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-142	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-143	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-144	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-145	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-146	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-147	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-148	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-149	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-150	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-151	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-152	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-153	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-154	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-155	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-156	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R4	A Substituent č.	D	E	G
2-157	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-158	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-159	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-160	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-161	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-162	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-163	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-164	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-165	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-166	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-167	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-168	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-169	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-170	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-171	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-172	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-3)	CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-173	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-174	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-175	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-176	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-177	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-178	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-179	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-180	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-181	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-182	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-183	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-184	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-185	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-186	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-187	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-188	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-189	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-190	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-191	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-192	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-193	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-194	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-195	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-196	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-197	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-198	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-199	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-200	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-201	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-202	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-203	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-204	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-205	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-206	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-207	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-208	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-209	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-210	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-211	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-212	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-213	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-214	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-215	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-216	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-217	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-218	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-219	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-220	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-221	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-222	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-223	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-224	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-225	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub.č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-226	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-227	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-228	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-229	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-230	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-231	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-232	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-233	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-234	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-235	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-236	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-237	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-238	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-239	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-240	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-241	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-242	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-243	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-244	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-245	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-246	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-247	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-248	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub.č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-249	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-250	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-251	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-252	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-253	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-254	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-255	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-256	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-257	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-258	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-259	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-260	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-261	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-262	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-263	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-264	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-265	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-266	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-267	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-268	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-269	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-270	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-271	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-272	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-273	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-274	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-275	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-276	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-277	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-278	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-279	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-280	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-281	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-282	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-283	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-284	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-285	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-286	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-287	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-288	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-289	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-290	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-291	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-292	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-293	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-294	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-295	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-296	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-297	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-298	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-299	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-300	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-301	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-302	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-303	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-304	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-305	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-306	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-307	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-308	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-309	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-310	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-311	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-312	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-313	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-314	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-315	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-316	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-317	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-318	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-319	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-320	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-321	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-322	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-323	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-324	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-325	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-326	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-327	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-328	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-329	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-330	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-331	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-332	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-333	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-334	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-335	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-336	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-337	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-338	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-339	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-340	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-341	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-342	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-343	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-344	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-345	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-346	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-347	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-348	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-349	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-350	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-351	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-352	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-353	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-354	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-355	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-356	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-357	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-358	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-359	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-360	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-361	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-362	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-363	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sub. C.	R^1 Sub. C.	R^2 Sub. C.	R^3	R4	A Sub. C.	D	E	G
2-364	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-365	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-366	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-367	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-368	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-369	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-370	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-371	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-372	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-373	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-374	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-375	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-376	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-377	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-378	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-379	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-380	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-381	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-382	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-383	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-384	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-385	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-386	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-387	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-388	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-389	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-390	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-391	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-392	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-393	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-9)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-394	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-395	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-396	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-397	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-398	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-399	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-400	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-401	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-402	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-403	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-404	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-405	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-406	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-407	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-408	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-409	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub.Č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub.Č.	D	E	G
2-410	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-411	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-412	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-413	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-414	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-415	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-416	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-417	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-418	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-419	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-420	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-421	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-422	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-423	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-424	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-425	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-426	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-427	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-428	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-429	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-13)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-430	(b-1)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-431	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-432	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-433	(b-2)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-434	(b-2)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-435	(b-2)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-436	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-437	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-438	(b-2)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-439	(b-2)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-440	(b-2)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-441	(b-3)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-442	(b-4)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-443	(b-5)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-444	(b-6)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-445	(b-7)	(b-1)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-446	(b-7)	(b-2)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-447	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-448	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-449	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-450	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-451	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-452	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-453	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-454	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-455	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-456	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-457	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-458	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-459	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-460	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-461	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-462	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-463	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-464	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-465	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-466	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-467	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-468	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-469	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-470	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-471	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-472	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-473	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-474	(b-7)	(b-7)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-475	(b-7)	(b-7)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-476	(b-7)	(b-7)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-477	(b-7)	(b-7)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-478	(b-7)	(b-7)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-479	(b-7)	(b-7)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-480	(b-7)	(b-7)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-481	(b-7)	(b-7)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-482	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-483	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-484	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-485	(b-7)	(b-8)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-486	(b-7)	(b-10)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-487	(b-7)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-488	(b-7)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-489	(b-7)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-490	(b-7)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-491	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-492	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-493	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-494	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-495	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-496	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-497	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-498	(b-7)	(b-12)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-499	(b-7)	(b-12)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-500	(b-7)	(b-12)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-501	(b-7)	(b-12)	4-MeO	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-502	(b-7)	(b-12)	4-MeO	5-MeO	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-503	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-504	(b-7)	(b-13)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-505	(b-7)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-506	(b-7)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-507	(b-7)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-508	(b-7)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-509	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-510	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-511	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-512	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-513	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-514	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-515	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-516	(b-7)	(b-15)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-517	(b-7)	(b-15)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-518	(b-7)	(b-15)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-519	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-520	(b-7)	(b-16)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-521	(b-7)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-522	(b-7)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-523	(b-7)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-524	(b-7)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-525	(b-7)	(b-23)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-526	(b-7)	(b-24)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-527	(b-7)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-528	(b-7)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-529	(b-7)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-530	(b-7)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-531	(b-7)	(b-27)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-532	(b-7)	(b-28)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-533	(b-7)	(b-30)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-534	(b-7)	(b-31)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-535	(b-7)	(b-32)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-536	(b-7)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-537	(b-7)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-538	(b-7)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-539	(b-7)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-540	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-541	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-542	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-543	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-544	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-545	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-546	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-547	(b-7)	(b-34)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-548	(b-7)	(b-34)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-549	(b-7)	(b-34)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-550	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-551	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-552	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-553	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-554	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-555	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-556	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-557	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-558	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-559	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-560	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-561	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-562	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-563	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-564	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-565	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-566	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-567	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-568	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-569	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-570	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-571	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-572	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-573	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-574	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-575	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-576	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-577	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-578	(b-7)	(b-35)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-579	(b-7)	(b-35)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-580	(b-7)	(b-35)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-581	(b-7)	(b-35)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-582	(b-7)	(b-35)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-583	(b-7)	(b-35)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-584	(b-7)	(b-35)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-585	(b-7)	(b-35)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-586	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-587	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-588	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-589	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-590	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-591	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-592	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-593	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-594	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-595	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-596	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-597	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-598	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-599	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-600	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-601	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-602	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-603	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-604	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-605	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-606	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-607	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	COCH(Et)-
2-608	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-609	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-610	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-611	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-612	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-613	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-614	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-615	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-616	(b-7)	(b-37)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-617	(b-7)	(b-37)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-618	(b-7)	(b-37)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-619	(b-7)	(b-37)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-620	(b-7)	(b-37)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-621	(b-7)	(b-37)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-622	(b-7)	(b-37)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-623	(b-7)	(b-37)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-624	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-625	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-626	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-627	(b-7)	(b-38)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-628	(b-7)	(b-41)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-629	(b-7)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-630	(b-7)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-631	(b-7)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-632	(b-7)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-633	(b-7)	(b-43)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-634	(b-7)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-635	(b-7)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-636	(b-7)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-637	(b-7)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-638	(b-7)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-639	(b-7)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-640	(b-7)	(b-72)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-641	(b-7)	(b-72)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-642	(b-7)	(b-72)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-643	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-644	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-645	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-646	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-647	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-648	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-649	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-650	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-651	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-652	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-653	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-654	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-655	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-656	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-657	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-658	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-659	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-660	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-661	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-662	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-663	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-664	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-665	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-666	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-667	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-668	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-669	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-670	(b-7)	(b-73)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-671	(b-7)	(b-73)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-672	(b-7)	(b-73)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-673	(b-7)	(b-73)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-674	(b-7)	(b-73)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-675	(b-7)	(b-73)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-676	(b-7)	(b-73)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-677	(b-7)	(b-73)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-678	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-679	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-680	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-681	(b-7)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-682	(b-7)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-683	(b-7)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-684	(b-7)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-685	(b-7)	(b-75)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-686	(b-7)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-687	(b-7)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-688	(b-7)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-689	(b-7)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-690	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-691	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-692	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-693	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-694	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-695	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-696	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-697	(b-7)	(b-77)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-698	(b-7)	(b-77)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-699	(b-7)	(b-77)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-700	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-701	(b-7)	(b-78)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-702	(b-8)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-703	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-704	(b-9)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-705	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-706	(b-10)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-707	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-708	(b-11)	(b-1)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-709	(b-11)	(b-2)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-710	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-711	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-712	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-713	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-714	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-715	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-716	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-717	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-718	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-719	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-720	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-721	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-722	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-723	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-724	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-725	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-726	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-727	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-728	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-729	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-730	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-731	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-732	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-733	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-734	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-735	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-736	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-737	(b-11)	(b-7)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-738	(b-11)	(b-7)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-739	(b-11)	(b-7)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-740	(b-11)	(b-7)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-741	(b-11)	(b-7)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-742	(b-11)	(b-7)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-743	(b-11)	(b-7)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-744	(b-11)	(b-7)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-745	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-746	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-747	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-748	(b-11)	(b-8)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-749	(b-11)	(b-10)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-750	(b-11)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-751	(b-11)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-752	(b-11)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-753	(b-11)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-754	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-755	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-756	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-757	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-758	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-759	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-760	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-761	(b-11)	(b-12)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-762	(b-11)	(b-12)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-763	(b-11)	(b-12)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-764	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-765	(b-11)	(b-13)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-766	(b-11)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-767	(b-11)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-768	(b-11)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-769	(b-11)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-770	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-771	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-772	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-773	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-774	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-775	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-776	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-777	(b-11)	(b-15)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-778	(b-11)	(b-15)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-779	(b-11)	(b-15)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-780	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-781	(b-11)	(b-16)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-782	(b-11)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-783	(b-11)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-784	(b-11)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-785	(b-11)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-786	(b-11)	(b-23)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-787	(b-11)	(b-24)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-788	(b-11)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-789	(b-11)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-790	(b-11)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-791	(b-11)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-792	(b-11)	(b-27)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-793	(b-11)	(b-28)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-794	(b-11)	(b-30)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-795	(b-11)	(b-31)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-796	(b-11)	(b-32)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-797	(b-11)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-798	(b-11)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-799	(b-11)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-800	(b-11)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-801	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-802	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-803	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-804	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-805	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-806	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-807	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-808	(b-11)	(b-34)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-809	(b-11)	(b-34)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-810	(b-11)	(b-34)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-811	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-812	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-813	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-814	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-815	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-816	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-817	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-818	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-819	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-820	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-821	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-822	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-823	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-824	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-825	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-826	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-827	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-828	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-829	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-830	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-831	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-832	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-833	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-834	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-835	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-836	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-837	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-838	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-839	(b-11)	(b-35)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-840	(b-11)	(b-35)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-841	(b-11)	(b-35)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-842	(b-11)	(b-35)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-843	(b-11)	(b-35)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-844	(b-11)	(b-35)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-845	(b-11)	(b-35)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-846	(b-11)	(b-35)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-847	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-848	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-849	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-850	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-851	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-852	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$

18.10.00

Slou č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-853	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-854	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-855	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-856	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-857	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-858	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-859	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-860	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-861	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-862	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-863	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-864	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-865	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-866	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-867	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-868	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-869	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-870	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-871	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-872	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-873	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-874	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-875	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-876	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-877	(b-11)	(b-37)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-878	(b-11)	(b-37)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-879	(b-11)	(b-37)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-880	(b-11)	(b-37)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-881	(b-11)	(b-37)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-882	(b-11)	(b-37)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-883	(b-11)	(b-37)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-884	(b-11)	(b-37)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-885	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-886	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-887	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-888	(b-11)	(b-38)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-889	(b-11)	(b-41)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-890	(b-11)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-891	(b-11)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-892	(b-11)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-893	(b-11)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-894	(b-11)	(b-43)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-895	(b-11)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-896	(b-11)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-897	(b-11)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	CH_2CH(Me)-
2-898	(b-11)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-899	(b-11)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-900	(b-11)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-901	(b-11)	(b-72)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-902	(b-11)	(b-72)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-903	(b-11)	(b-72)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-904	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-905	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-906	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)2-$
2-907	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-908	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-909	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)3-$
2-910	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2$CH(Me)-
2-911	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2$CH(OH)-
2-912	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2$C(=O)-
2-913	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2$C(Ph)-
2-914	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2$CH(Me)-
2-915	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2$CH(OH)-
2-916	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2$C(=O)-
2-917	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2$C(Ph)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-918	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-919	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-920	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-921	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-922	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-923	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-924	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-925	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-926	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-927	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-928	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-929	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-930	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-931	(b-11)	(b-73)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-932	(b-11)	(b-73)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-933	(b-11)	(b-73)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-934	(b-11)	(b-73)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-935	(b-11)	(b-73)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-936	(b-11)	(b-73)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-937	(b-11)	(b-73)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-938	(b-11)	(b-73)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-939	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-940	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-941	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-942	(b-11)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-943	(b-11)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-944	(b-11)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-945	(b-11)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-946	(b-11)	(b-75)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-947	(b-11)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-948	(b-11)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-949	(b-11)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-950	(b-11)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-951	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-952	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-953	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-954	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-955	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-956	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-957	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-958	(b-11)	(b-77)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-959	(b-11)	(b-77)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-960	(b-11)	(b-77)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-961	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-962	(b-11)	(b-78)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-963	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-964	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-965	(b-12)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-966	(b-12)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-967	(b-12)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-968	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-969	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-970	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-971	(b-12)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-972	(b-12)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-973	(b-12)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-974	(b-13)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-975	(b-13)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-976	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-977	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-978	(b-14)	(b-1)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-979	(b-14)	(b-2)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-980	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-981	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-982	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)2-$
2-983	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-984	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-985	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)3-$

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-986	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-987	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-988	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-989	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-990	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-991	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-992	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-993	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-994	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-995	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-996	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-997	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-998	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-999	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1000	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1001	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1002	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1003	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1004	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1005	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1006	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R4	A Substituent č.	D	E	G
2-1007	(b-14)	(b-7)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1008	(b-14)	(b-7)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1009	(b-14)	(b-7)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1010	(b-14)	(b-7)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1011	(b-14)	(b-7)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1012	(b-14)	(b-7)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1013	(b-14)	(b-7)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1014	(b-14)	(b-7)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1015	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1016	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1017	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1018	(b-14)	(b-8)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1019	(b-14)	(b-10)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1020	(b-14)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1021	(b-14)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1022	(b-14)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1023	(b-14)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1024	(b-14)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1025	(b-14)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1026	(b-14)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1027	(b-14)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1028	(b-14)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1029	(b-14)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1030	(b-14)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1031	(b-14)	(b-12)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1032	(b-14)	(b-12)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1033	(b-14)	(b-12)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1034	(b-14)	(b-12)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1035	(b-14)	(b-13)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1036	(b-14)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1037	(b-14)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1038	(b-14)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1039	(b-14)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1040	(b-14)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1041	(b-14)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1042	(b-14)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1043	(b-14)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1044	(b-14)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1045	(b-14)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1046	(b-14)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1047	(b-14)	(b-15)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1048	(b-14)	(b-15)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1049	(b-14)	(b-15)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1050	(b-14)	(b-15)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1051	(b-14)	(b-16)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Subst. č.	R^2 Subst. č.	R^3	R4	A Subst. č.	D	E	G
2-1052	(b-14)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1053	(b-14)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1054	(b-14)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1055	(b-14)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1056	(b-14)	(b-23)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1057	(b-14)	(b-24)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1058	(b-14)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1059	(b-14)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1060	(b-14)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1061	(b-14)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1062	(b-14)	(b-27)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1063	(b-14)	(b-28)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1064	(b-14)	(b-30)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1065	(b-14)	(b-31)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1066	(b-14)	(b-32)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1067	(b-14)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1068	(b-14)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1069	(b-14)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1070	(b-14)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1071	(b-14)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1072	(b-14)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1073	(b-14)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1074	(b-14)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1075	(b-14)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1076	(b-14)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1077	(b-14)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1078	(b-14)	(b-34)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1079	(b-14)	(b-34)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1080	(b-14)	(b-34)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1081	(b-14)	(b-34)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1082	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-1083	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1084	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)2-$
2-1085	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1086	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1087	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)3-$
2-1088	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1089	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1090	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1091	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-1092	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1093	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1094	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1095	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-(CH[illegible]C(Ph)-
2-1096	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1097	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1098	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1099	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1100	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1101	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1102	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1103	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1104	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1105	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1106	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1107	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1108	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1109	(b-14)	(b-35)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1110	(b-14)	(b-35)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1111	(b-14)	(b-35)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1112	(b-14)	(b-35)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1113	(b-14)	(b-35)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1114	(b-14)	(b-35)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1115	(b-14)	(b-35)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1116	(b-14)	(b-35)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1117	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1118	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1119	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1120	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-1121	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1122	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1123	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1124	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1125	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-1126	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1127	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1128	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1129	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-1130	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1131	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1132	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1133	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1134	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1135	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1136	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1137	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1138	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1139	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1140	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1141	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1142	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1143	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1144	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1145	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1146	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1147	(b-14)	(b-37)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1148	(b-14)	(b-37)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1149	(b-14)	(b-37)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1150	(b-14)	(b-37)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1151	(b-14)	(b-37)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1152	(b-14)	(b-37)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1153	(b-14)	(b-37)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1154	(b-14)	(b-37)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1155	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1156	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1157	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1158	(b-14)	(b-38)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1159	(b-14)	(b-41)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1160	(b-14)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1161	(b-14)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1162	(b-14)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1163	(b-14)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1164	(b-14)	(b-43)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1165	(b-14)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1166	(b-14)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1167	(b-14)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1168	(b-14)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1169	(b-14)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1170	(b-14)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1171	(b-14)	(b-72)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1172	(b-14)	(b-72)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1173	(b-14)	(b-72)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1174	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-1175	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1176	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1177	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1178	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1179	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-1180	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1181	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1182	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1183	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1184	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1185	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1186	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1187	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1188	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1189	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1190	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1191	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1192	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1193	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1194	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1195	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1196	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1197	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1198	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1199	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1200	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1201	(b-14)	(b-73)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1202	(b-14)	(b-73)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1203	(b-14)	(b-73)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1204	(b-14)	(b-73)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1205	(b-14)	(b-73)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slou č. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1206	(b-14)	(b-73)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1207	(b-14)	(b-73)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1208	(b-14)	(b-73)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1209	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1210	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1211	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1212	(b-14)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1213	(b-14)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1214	(b-14)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1215	(b-14)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1216	(b-14)	(b-75)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1217	(b-14)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1218	(b-14)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1219	(b-14)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1220	(b-14)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1221	(b-14)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1222	(b-14)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1223	(b-14)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1224	(b-14)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1225	(b-14)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1226	(b-14)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1227	(b-14)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1228	(b-14)	(b-77)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1229	(b-14)	(b-77)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1230	(b-14)	(b-77)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1231	(b-14)	(b-77)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1232	(b-14)	(b-78)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1233	(b-15)	(b-1)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1234	(b-15)	(b-2)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1235	(b-15)	(b-3)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1236	(b-15)	(b-4)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1237	(b-15)	(b-5)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1238	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1239	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1240	(b-15)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1241	(b-15)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1242	(b-15)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1243	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1244	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1245	(b-15)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1246	(b-15)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1247	(b-15)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1248	(b-16)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1249	(b-17)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1250	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1251	(b-18)	(b-1)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1252	(b-18)	(b-2)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1253	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-1254	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1255	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1256	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1257	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1258	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-1259	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1260	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Et)-$
2-1261	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1262	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1263	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-1264	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1265	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1266	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1267	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1268	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1269	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1270	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1271	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub.1 č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub.č.	D	E	G
2-1272	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1273	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1274	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1275	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1276	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1277	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1278	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1279	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1280	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1281	(b-18)	(b-7)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1282	(b-18)	(b-7)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1283	(b-18)	(b-7)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1284	(b-18)	(b-7)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1285	(b-18)	(b-7)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1286	(b-18)	(b-7)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1287	(b-18)	(b-7)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1288	(b-18)	(b-7)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1289	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1290	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1291	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1292	(b-18)	(b-8)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1293	(b-18)	(b-10)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1294	(b-18)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1295	(b-18)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1296	(b-18)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1297	(b-18)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1298	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1299	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1300	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1301	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1302	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1303	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1304	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1305	(b-18)	(b-12)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1306	(b-18)	(b-12)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1307	(b-18)	(b-12)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1308	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1309	(b-18)	(b-13)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1310	(b-18)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1311	(b-18)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1312	(b-18)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1313	(b-18)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1314	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1315	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R4	A Substituent č.	D	E	G
2-1316	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1317	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1318	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1319	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1320	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1321	(b-18)	(b-15)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1322	(b-18)	(b-15)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1323	(b-18)	(b-15)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1324	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1325	(b-18)	(b-16)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1326	(b-18)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1327	(b-18)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1328	(b-18)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1329	(b-18)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1330	(b-18)	(b-23)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1331	(b-18)	(b-24)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1332	(b-18)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1333	(b-18)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1334	(b-18)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1335	(b-18)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1336	(b-18)	(b-27)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1337	(b-18)	(b-28)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1338	(b-18)	(b-30)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1339	(b-18)	(b-31)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1340	(b-18)	(b-32)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1341	(b-18)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1342	(b-18)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1343	(b-18)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1344	(b-18)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1345	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1346	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1347	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1348	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1349	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1350	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1351	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1352	(b-18)	(b-34)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1353	(b-18)	(b-34)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1354	(b-18)	(b-34)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1355	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1356	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-1357	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1358	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1359	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1360	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1361	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-1362	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1363	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1364	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1365	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-1366	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1367	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1368	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1369	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1370	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1371	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1372	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1373	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1374	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1375	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1376	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1377	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1378	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1379	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1380	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1381	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1382	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1383	(b-18)	(b-35)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1384	(b-18)	(b-35)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1385	(b-18)	(b-35)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1386	(b-18)	(b-35)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1387	(b-18)	(b-35)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1388	(b-18)	(b-35)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1389	(b-18)	(b-35)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1390	(b-18)	(b-35)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1391	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1392	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)2-$
2-1393	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1394	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-1395	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1396	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)2-$
2-1397	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1398	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1399	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)3-$
2-1400	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1401	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1402	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1403	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1404	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1405	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1406	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1407	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1408	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1409	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1410	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1411	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1412	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1413	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1414	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1415	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1416	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1417	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1418	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1419	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1420	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1421	(b-18)	(b-37)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1422	(b-18)	(b-37)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1423	(b-18)	(b-37)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1424	(b-18)	(b-37)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1425	(b-18)	(b-37)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub.č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub.č.	D	E	G
2-1426	(b-18)	(b-37)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1427	(b-18)	(b-37)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1428	(b-18)	(b-37)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1429	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1430	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1431	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1432	(b-18)	(b-38)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1433	(b-18)	(b-41)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1434	(b-18)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1435	(b-18)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1436	(b-18)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1437	(b-18)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1438	(b-18)	(b-43)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1439	(b-18)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1440	(b-18)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1441	(b-18)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1442	(b-18)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1443	(b-18)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1444	(b-18)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1445	(b-18)	(b-72)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1446	(b-18)	(b-72)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1447	(b-18)	(b-72)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1448	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1449	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1450	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1451	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1452	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1453	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-1454	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1455	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1456	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1457	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-1458	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1459	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1460	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1461	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1462	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1463	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1464	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1465	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1466	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1467	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1468	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1469	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1470	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1471	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1472	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1473	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1474	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1475	(b-18)	(b-73)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1476	(b-18)	(b-73)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1477	(b-18)	(b-73)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1478	(b-18)	(b-73)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1479	(b-18)	(b-73)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1480	(b-18)	(b-73)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1481	(b-18)	(b-73)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1482	(b-18)	(b-73)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1483	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1484	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1485	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1486	(b-18)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1487	(b-18)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1488	(b-18)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1489	(b-18)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1490	(b-18)	(b-75)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1491	(b-18)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1492	(b-18)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1493	(b-18)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1494	(b-18)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1495	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1496	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1497	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1498	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1499	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1500	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1501	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1502	(b-18)	(b-77)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1503	(b-18)	(b-77)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1504	(b-18)	(b-77)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1505	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1506	(b-18)	(b-78)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1507	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1508	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1509	(b-19)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1510	(b-19)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1511	(b-19)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1512	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1513	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1514	(b-19)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1515	(b-19)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1516	(b-19)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1517	(b-19)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1518	(b-20)	(b-1)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1519	(b-20)	(b-2)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1520	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	
2-1521	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1522	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1523	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1524	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1525	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-1526	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1527	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1528	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1529	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-1530	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1531	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1532	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1533	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1534	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1535	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1536	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1537	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1538	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1539	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1540	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1541	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1542	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1543	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1544	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1545	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1546	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1547	(b-20)	(b-7)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1548	(b-20)	(b-7)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1549	(b-20)	(b-7)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1550	(b-20)	(b-7)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1551	(b-20)	(b-7)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1552	(b-20)	(b-7)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1553	(b-20)	(b-7)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1554	(b-20)	(b-7)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1555	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1556	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1557	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1558	(b-20)	(b-8)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1559	(b-20)	(b-10)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1560	(b-20)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1561	(b-20)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1562	(b-20)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1563	(b-20)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1564	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1565	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1566	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1567	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1568	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1569	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1570	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1571	(b-20)	(b-12)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1572	(b-20)	(b-12)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1573	(b-20)	(b-12)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1574	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1575	(b-20)	(b-13)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1576	(b-20)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1577	(b-20)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1578	(b-20)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1579	(b-20)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1580	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1581	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1582	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1583	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1584	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1585	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1586	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1587	(b-20)	(b-15)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1588	(b-20)	(b-15)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1589	(b-20)	(b-15)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1590	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1591	(b-20)	(b-16)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1592	(b-20)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1593	(b-20)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1594	(b-20)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1595	(b-20)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1596	(b-20)	(b-23)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1597	(b-20)	(b-24)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1598	(b-20)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1599	(b-20)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1600	(b-20)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1601	(b-20)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1602	(b-20)	(b-27)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1603	(b-20)	(b-28)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1604	(b-20)	(b-30)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1605	(b-20)	(b-31)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1606	(b-20)	(b-32)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1607	(b-20)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1608	(b-20)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1609	(b-20)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1610	(b-20)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1611	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1612	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1613	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1614	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1615	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1616	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1617	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1618	(b-20)	(b-34)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1619	(b-20)	(b-34)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1620	(b-20)	(b-34)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1621	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1622	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-1623	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1624	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1625	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1626	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-

18.10.00

Sloué. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1627	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-1628	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1629	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1630	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1631	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-1632	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1633	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1634	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1635	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1636	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1637	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1638	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1639	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1640	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1641	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1642	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1643	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1644	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1645	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1646	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1647	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1648	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1649	(b-20)	(b-35)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1650	(b-20)	(b-35)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1651	(b-20)	(b-35)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1652	(b-20)	(b-35)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1653	(b-20)	(b-35)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1654	(b-20)	(b-35)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1655	(b-20)	(b-35)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1666	(b-20)	(b-35)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1667	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1668	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1669	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1670	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-1671	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1672	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1673	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1674	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1675	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-1676	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1677	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1678	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1679	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1680	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1681	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1682	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1683	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1684	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1685	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1686	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1687	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1688	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1689	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1690	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2CH(Me)-$
2-1691	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$
2-1692	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1693	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1694	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1695	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1696	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1697	(b-20)	(b-37)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1698	(b-20)	(b-37)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1699	(b-20)	(b-37)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1700	(b-20)	(b-37)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1701	(b-20)	(b-37)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1702	(b-20)	(b-37)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1703	(b-20)	(b-37)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1704	(b-20)	(b-37)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1705	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1706	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1707	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1708	(b-20)	(b-38)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1709	(b-20)	(b-41)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1710	(b-20)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1711	(b-20)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1712	(b-20)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1713	(b-20)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1714	(b-20)	(b-43)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1715	(b-20)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1716	(b-20)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1717	(b-20)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1718	(b-20)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1719	(b-20)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1720	(b-20)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1721	(b-20)	(b-72)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1722	(b-20)	(b-72)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1723	(b-20)	(b-72)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1724	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1725	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-1726	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1727	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1728	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-1729	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-1730	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1731	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-1732	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-1733	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-1734	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(Me)-$
2-1735	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2CH(OH)-$
2-1736	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(=O)-$
2-1737	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2C(Ph)-$
2-1738	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CO-
2-1739	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-1740	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1741	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1742	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-1743	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_3-$
2-1744	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH$_2$CH(Me)-
2-1745	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-CH_2-$

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1746	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	$-(CH_2)_2-$
2-1747	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1748	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-CH_2-$
2-1749	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	$-(CH_2)_2-$
2-1750	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1751	(b-20)	(b-73)	4-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1752	(b-20)	(b-73)	6-F	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1753	(b-20)	(b-73)	4-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1754	(b-20)	(b-73)	5-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1755	(b-20)	(b-73)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1756	(b-20)	(b-73)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1757	(b-20)	(b-73)	5-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1758	(b-20)	(b-73)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1759	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-CH_2-$
2-1760	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	$-(CH_2)_2-$
2-1761	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1762	(b-20)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1763	(b-20)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1764	(b-20)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1765	(b-20)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1766	(b-20)	(b-75)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1767	(b-20)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1768	(b-20)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1769	(b-20)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1770	(b-20)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1771	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1772	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1773	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-1774	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-CO(CH_2)_2-$
2-1775	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1776	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1777	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1778	(b-20)	(b-77)	6-Cl	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1779	(b-20)	(b-77)	4-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1780	(b-20)	(b-77)	6-OH	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1781	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-1782	(b-20)	(b-78)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1783	(b-21)	(b-1)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1784	(b-21)	(b-2)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1785	(b-21)	(b-3)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1786	(b-21)	(b-4)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1787	(b-21)	(b-5)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1788	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1789	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1790	(b-21)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slou č. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1791	(b-21)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1792	(b-21)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1793	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1794	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1795	(b-21)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1796	(b-21)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1797	(b-21)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1798	(b-22)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1799	(b-23)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1800	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1801	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1802	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1803	(b-24)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1804	(b-24)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1805	(b-24)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1806	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1807	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1808	(b-24)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1809	(b-24)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1810	(b-24)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1811	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1812	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1813	(b-25)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1814	(b-25)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1815	(b-25)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1816	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1817	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1818	(b-25)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1819	(b-25)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1820	(b-25)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1821	(b-26)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1822	(b-27)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1823	(b-28)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1824	(b-29)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1825	(b-30)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1826	(b-31)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1827	(b-32)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1828	(b-33)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1829	(b-34)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1830	(b-35)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1831	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1832	(b-36)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1833	(b-37)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1834	(b-38)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1835	(b-39)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1836	(b-40)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1837	(b-41)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1838	(b-42)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1839	(b-43)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1840	(b-44)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1841	(b-45)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1842	(b-46)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1843	(b-47)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1844	(b-48)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1845	(b-49)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1846	(b-50)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1847	(b-51)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1848	(b-52)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1849	(b-53)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1850	(b-54)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1851	(b-55)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1852	(b-56)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1853	(b-57)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1854	(b-58)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1855	(b-59)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1856	(b-60)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1857	(b-61)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1858	(b-62)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1859	(b-63)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1860	(b-64)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1861	(b-65)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1862	(b-66)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1863	(b-67)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1864	(b-68)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1865	(b-69)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1866	(b-70)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1867	(b-71)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1868	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1869	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1870	(b-72)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1871	(b-72)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1872	(b-72)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1873	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1874	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1875	(b-72)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1876	(b-72)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1877	(b-72)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1878	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1879	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1880	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1881	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1882	(b-73)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1883	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1884	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1885	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1886	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1887	(b-73)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1888	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1889	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1890	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1891	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1892	(b-73)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1893	(b-73)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1894	(b-73)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1895	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1896	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1897	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1898	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1899	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1900	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1901	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1902	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1903	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1904	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1905	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1906	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1907	(b-73)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1908	(b-73)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1909	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1910	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1911	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1912	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1913	(b-73)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1914	(b-73)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1915	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1916	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1917	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1918	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1919	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1920	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1921	(b-74)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1922	(b-74)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1923	(b-74)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1924	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1925	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1926	(b-74)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1927	(b-74)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1928	(b-74)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1929	(b-75)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1930	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1931	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1932	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1933	(b-76)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1934	(b-76)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1935	(b-76)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1936	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1937	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1938	(b-76)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1939	(b-76)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1940	(b-76)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1941	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1942	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1943	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1944	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1945	(b-77)	(b-11)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1946	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1947	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1948	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1949	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1950	(b-77)	(b-14)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1951	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1952	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1953	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1954	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1955	(b-77)	(b-17)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1956	(b-77)	(b-25)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1957	(b-77)	(b-33)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1958	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1959	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1960	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1961	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1962	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1963	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1964	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1965	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1966	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1967	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1968	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1969	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1970	(b-77)	(b-42)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1971	(b-77)	(b-72)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1972	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1973	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1974	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-1975	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1976	(b-77)	(b-74)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1977	(b-77)	(b-76)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1978	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1979	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1980	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-1981	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-1982	(b-78)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1983	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1984	(b-79)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1985	b-79)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-1986	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	NH-	-CH(Me)-
2-1987	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1988	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1989	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1990	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1991	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1992	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1993	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1994	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-1995	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1996	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1997	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sl. No.	R^1 Sub. No.	R^2 Sub. No.	R^3	R4	A Sub. No.	D	E	G
2-1998	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-1999	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2000	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2001	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2002	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2003	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2004	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2005	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2006	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2007	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2008	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2009	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2010	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2011	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2012	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2013	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2014	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2015	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2016	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2017	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2018	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2019	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2020	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2021	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2022	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2023	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2024	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2025	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2026	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2027	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2028	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2029	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2030	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2031	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2032	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2033	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2034	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2035	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2036	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2037	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2038	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2039	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2040	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2041	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2042	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2043	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2044	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2045	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2046	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2047	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2048	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2049	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2050	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2051	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2052	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2053	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2054	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2055	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2056	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2057	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2058	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2059	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2060	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2061	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2062	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2063	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2064	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2065	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2066	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2067	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2068	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2069	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2070	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2071	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2072	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2073	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2074	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2075	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2076	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2077	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2078	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2079	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2080	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2081	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2082	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2083	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2084	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2085	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2086	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2087	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2088	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2089	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2090	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2091	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2092	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2093	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2094	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2095	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2096	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2097	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-16)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2098	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-17)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2099	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-17)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2100	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-17)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2101	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2102	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2103	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2104	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2105	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2106	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2107	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2108	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2109	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2110	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2111	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2112	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2113	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2114	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2115	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2116	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2117	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2118	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2119	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2120	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2121	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2122	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2123	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2124	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2125	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2126	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2127	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2128	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2129	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2130	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2131	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2132	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2133	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2134	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2135	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

15.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2136	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2137	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2138	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2139	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2140	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2141	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2142	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2143	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2144	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2145	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2146	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2147	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2148	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2149	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2150	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2151	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2152	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2153	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2154	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2155	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2156	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2157	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2158	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2159	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2160	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2161	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2162	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2163	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2164	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2165	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2166	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2167	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2168	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2169	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2170	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2171	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2172	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2173	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2174	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2175	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2176	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2177	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2178	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2179	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2180	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2181	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R4	A Substituent č.	D	E	G
2-2182	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2183	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2184	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2185	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2186	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2187	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2188	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2189	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2190	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2191	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2192	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2193	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2194	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2195	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2196	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2197	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2198	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2199	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2200	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2201	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2202	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2203	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2204	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2205	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2206	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2207	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2208	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2209	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2210	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2211	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2212	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2213	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2214	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2215	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2216	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2217	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2218	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2219	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2220	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2221	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2222	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2223	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2224	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2225	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2226	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2227	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2228	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2229	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2230	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2231	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2232	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2233	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2234	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2235	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2236	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2237	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2238	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2239	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2240	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2241	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2242	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2243	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2244	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2245	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2246	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2247	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2248	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2249	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2250	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2251	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2252	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2253	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2254	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2255	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2256	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2257	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2258	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2259	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2260	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2261	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2262	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2263	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2264	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2265	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2266	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2267	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2268	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2269	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2270	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2271	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2272	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2273	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2274	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2275	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2276	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2277	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2278	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2279	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2280	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2281	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2282	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2283	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2284	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2285	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2286	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2287	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2288	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2289	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2290	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2291	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2292	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2293	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2294	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2295	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2296	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub.č.	R^3	R4	A Sub.č.	D	E	G
2-2297	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2298	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2299	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2300	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2301	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2302	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2303	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2304	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2305	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2306	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2307	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2308	(b-20)	b-34)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2309	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2310	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2311	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2312	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2313	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2314	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2315	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2316	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2317	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2318	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2319	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2320	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2321	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2322	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2323	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2324	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2325	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2326	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2327	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2328	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2329	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2330	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2331	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2332	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2333	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2334	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2335	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2336	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2337	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2338	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2339	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2340	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2341	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2342	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub.č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2343	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2344	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2345	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2346	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2347	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2348	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2349	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2350	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2351	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2352	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2353	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2354	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2355	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2356	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2357	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2358	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2359	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2360	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2361	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2362	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2363	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2364	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2365	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2366	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2367	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2368	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2369	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2370	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2371	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2372	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2373	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2374	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2375	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2376	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2377	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2378	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2379	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2380	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2381	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2382	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2383	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2384	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2385	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2386	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-22)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2387	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-23)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2388	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-23)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2389	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-23)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2390	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2391	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2392	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2393	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2394	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2395	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2396	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2397	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2398	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2399	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2400	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2401	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2402	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2403	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2404	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2405	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2406	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2407	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2408	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2409	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2410	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2411	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2412	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2413	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2414	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2415	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2416	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2417	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2418	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2419	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2420	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2421	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2422	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2423	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2424	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2425	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2426	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2427	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2428	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2429	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2430	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2431	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2432	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2433	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2434	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-25)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloúč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2435	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-25)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2436	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-25)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2437	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2438	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2439	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2440	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2441	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2442	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2443	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2444	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2445	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2446	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2447	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2448	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2449	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2450	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2451	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2452	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2453	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2454	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2455	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2456	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2457	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2458	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2459	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2460	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2461	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2462	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2463	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2464	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2465	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2466	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2467	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2468	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2469	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2470	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2471	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2472	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2473	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2474	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2475	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2476	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2477	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2478	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2479	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2480	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2481	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2482	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2483	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2484	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2485	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2486	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2487	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2488	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2489	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2490	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2491	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2492	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2493	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2494	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2495	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2496	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2497	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2498	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2499	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2500	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2501	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2502	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2503	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2504	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2505	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2506	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2507	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2508	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2509	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2510	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2511	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2512	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2513	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2514	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2515	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2516	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2517	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2518	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2519	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2520	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2521	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2522	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2523	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2524	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2525	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2526	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2527	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2528	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2529	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2530	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2531	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2532	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2533	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2534	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2535	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2536	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2537	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2538	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2539	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2540	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2541	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2542	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2543	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2544	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2545	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2546	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2547	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2548	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2549	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2550	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2551	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2552	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2553	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2554	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2555	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2556	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2557	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2558	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2559	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2560	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2561	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2562	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2563	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2564	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2565	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2566	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2567	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2568	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2569	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2570	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2571	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2572	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2573	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2574	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2575	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2576	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2577	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2578	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2579	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2580	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2581	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2582	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2583	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2584	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2585	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2586	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2587	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2588	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2589	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2590	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2591	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2592	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2593	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2594	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2595	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2596	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2597	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2598	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2599	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2600	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2601	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2602	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2603	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2604	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2605	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2606	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2607	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2608	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2609	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2610	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2611	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2612	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2613	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2614	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2615	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2616	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2617	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2618	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2619	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2620	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2621	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2622	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2623	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2624	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2625	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2626	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2627	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2628	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2629	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2630	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2631	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2632	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2633	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2634	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-30)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2635	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2636	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2637	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2638	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2639	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2640	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2641	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2642	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2643	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2644	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2645	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2646	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2647	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2648	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2649	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2650	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2651	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2652	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2653	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2654	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2655	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2656	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2657	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2658	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2659	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2660	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2661	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2662	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2663	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2664	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2665	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2666	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2667	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2668	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2669	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2670	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2671	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2672	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2673	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2674	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2675	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2676	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2677	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2678	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2679	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2680	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2681	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2682	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2683	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2684	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2685	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2686	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2687	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sous. c.	R^1 Sub. c.	R^2 Sub. c.	R^3	R4	A Sub. c.	D	E	G
2-2688	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2689	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2690	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2691	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2692	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2693	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2694	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2695	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2696	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2697	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2698	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2699	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2700	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2701	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2702	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2703	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2704	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2705	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2706	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2707	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2708	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2709	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2710	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2711	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2712	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2713	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2714	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2715	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2716	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2717	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2718	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2719	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2720	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2721	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2722	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2723	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2724	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2725	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2726	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2727	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2728	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2729	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2730	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2731	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2732	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2733	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2734	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2735	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2736	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2737	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2738	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2739	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2740	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2741	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2742	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2743	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2744	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2745	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2746	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2747	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2748	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2749	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2750	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2751	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2752	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2753	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2754	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2755	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2756	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

19.10.00

Slou č. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2757	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2758	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2759	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2760	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2761	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2762	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2763	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2764	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2765	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2766	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2767	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2768	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2769	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2770	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2771	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2772	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2773	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2774	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2775	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2776	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2777	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2778	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2779	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2780	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2781	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2782	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2783	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2784	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2785	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2786	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2787	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2788	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2789	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2790	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2791	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2792	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2793	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2794	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2795	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2796	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2797	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2798	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2799	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2800	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2801	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2802	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2803	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2804	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2805	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2806	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2807	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2808	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2809	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2810	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2811	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2812	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2813	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2814	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2815	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2816	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2817	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2818	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2819	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2820	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2821	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2822	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2823	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2824	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2825	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2826	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2827	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2828	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2829	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2830	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-35)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2831	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-35)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2832	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-35)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2833	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2834	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2835	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2836	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2837	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2838	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2839	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2840	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2841	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2842	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2843	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2844	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2845	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2846	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2847	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2848	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloucˇ. cˇ.	R^1 Sub. cˇ.	R^2 Sub. cˇ.	R^3	R4	A Sub. cˇ.	D	E	G
2-2849	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2850	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2851	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2852	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2853	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2854	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-37)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2855	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-37)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2856	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-37)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2857	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2858	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2859	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2860	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2861	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2862	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2863	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2864	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2865	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2866	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2867	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2868	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2869	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2870	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2871	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloué. é.	R^1 Sub. é.	R^2 Sub. é.	R^3	R4	A Sub. é.	D	E	G
2-2872	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2873	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2874	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2875	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2876	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2877	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2878	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2879	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2880	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2881	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2882	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2883	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2884	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-40)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2885	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-40)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2886	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-40)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2887	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2888	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2889	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2890	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2891	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2892	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2893	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-42)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2894	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-42)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sous.	R^1 Sub.	R^2 Sub.	R^3	R4	A Sub.	D	E	G
2-2895	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-42)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2896	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2897	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2898	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2899	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2900	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2901	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2902	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2903	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2904	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2905	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2906	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2907	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2908	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2909	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2910	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2911	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2912	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2913	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2914	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2915	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2916	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2917	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2918	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2919	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2920	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2921	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2922	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2923	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2924	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2925	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2926	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2927	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2928	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2929	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2930	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2931	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2932	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2933	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2934	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2935	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2936	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2937	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2938	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2939	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2940	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloúč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2941	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2942	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2943	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2944	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2945	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2946	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2947	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2948	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2949	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2950	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2951	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2952	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2953	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2954	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2955	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2956	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2957	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2958	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2959	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2960	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2961	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2962	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2963	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2964	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2965	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2966	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2967	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2968	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2969	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2960	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2961	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2962	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2963	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2964	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2965	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2966	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2967	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2968	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2969	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2970	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2971	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2972	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2973	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2974	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2975	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2976	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-2977	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2978	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2979	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2980	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2981	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2982	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2983	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2984	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2985	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2986	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2987	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2988	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2989	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-2990	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2991	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2992	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2993	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2994	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2995	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2996	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2997	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2998	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-2999	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3000	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3001	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3002	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3003	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3004	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3005	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3006	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3007	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3008	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3009	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3010	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3011	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3012	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3013	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3014	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3015	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3016	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3017	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3018	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3019	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3020	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3021	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3022	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3023	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3024	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3025	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3026	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3027	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3028	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3029	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3030	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3031	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3032	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3033	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3034	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3035	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3036	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3037	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3038	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3039	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3040	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3041	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3042	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3043	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3044	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3045	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloüč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3046	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3047	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3048	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3049	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3050	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3051	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3052	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3053	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3054	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3055	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3056	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3057	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3058	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3059	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3060	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3061	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3062	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3063	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3064	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3065	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3066	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3067	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3068	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3069	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3070	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3071	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3072	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3073	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3074	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3075	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3076	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3077	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3078	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3079	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3080	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3081	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3082	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3083	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3084	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3085	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3086	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3087	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-48)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3088	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-48)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3089	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-48)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3090	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3091	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$

Sloוכ. כ.	R^1 Sub. כ.	R^2 Sub. כ.	R^3	R4	A Sub. כ.	D	E	G
2-3092	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3093	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-3094	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-3095	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-3096	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CO-
2-3097	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3098	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3099	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3100	(b-7)	(b-7)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3101	(b-7)	(b-7)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3102	(b-7)	(b-7)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3103	(b-7)	(b-7)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3104	(b-7)	(b-7)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3105	(b-7)	(b-7)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3106	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3107	(b-7)	(b-8)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3108	(b-7)	(b-10)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3109	(b-7)	(b-11)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3110	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3111	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3112	(b-7)	(b-13)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3113	(b-7)	(b-14)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3114	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3115	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3116	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3117	(b-7)	(b-16)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3118	(b-7)	(b-17)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3119	(b-7)	(b-23)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3120	(b-7)	(b-24)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3121	(b-7)	(b-25)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3122	(b-7)	(b-27)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3123	(b-7)	(b-28)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3124	(b-7)	(b-30)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3125	(b-7)	(b-31)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3126	(b-7)	(b-32)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3127	(b-7)	(b-33)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3128	(b-7)	(b-34)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3129	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3130	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3131	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3132	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-3133	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3134	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3135	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-

18.10.00

Sloue. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3136	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-C(Me)_2-$
2-3137	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3138	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-3139	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-3140	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-3141	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CO-
2-3142	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-3143	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3144	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3145	(b-7)	(b-35)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3146	(b-7)	(b-35)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3147	(b-7)	(b-35)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3148	(b-7)	(b-35)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3149	(b-7)	(b-35)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3150	(b-7)	(b-35)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3151	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3152	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CO-
2-3153	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-3154	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3155	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3156	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3157	(b-7)	(b-38)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub.č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub.č.	D	E	G
2-3158	(b-7)	(b-41)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3159	(b-7)	(b-42)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3160	(b-7)	(b-43)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3161	(b-8)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3162	(b-8)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3163	(b-8)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3164	(b-8)	(b-28)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3165	(b-8)	(b-35)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3166	(b-11)	(b-1)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3167	(b-11)	(b-2)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3168	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-3169	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3170	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3171	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3172	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3173	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CO-
2-3174	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-COCH_2-$
2-3175	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3176	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3177	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3178	(b-11)	(b-8)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3179	(b-11)	(b-10)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3180	(b-11)	(b-11)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloوت. ت.	R^1 Sub.' ت.	R^2 Sub. ت.	R^3	R4	A Sub.' ت.	D	E	G
2-3181	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3182	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3183	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3184	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3185	(b-11)	(b-13)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3186	(b-11)	(b-14)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3187	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3188	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3189	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3290	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3291	(b-11)	(b-16)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3292	(b-11)	(b-17)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3293	(b-11)	(b-23)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3294	(b-11)	(b-24)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3295	(b-11)	(b-25)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3296	(b-11)	(b-27)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3297	(b-11)	(b-28)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3298	(b-11)	(b-30)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3299	(b-11)	(b-31)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3200	(b-11)	(b-32)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3201	(b-11)	(b-33)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3202	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3203	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3204	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3205	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3206	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-3207	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3208	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3209	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3210	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3211	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3212	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-3213	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-3214	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-3215	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3216	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3217	(b-11)	(b-35)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3218	(b-11)	(b-35)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3219	(b-11)	(b-35)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3220	(b-11)	(b-35)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3221	(b-11)	(b-35)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3222	(b-11)	(b-35)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3223	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3224	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-3225	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3226	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3227	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3228	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3229	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3230	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-3231	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$
2-3232	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-3233	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3234	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3235	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3236	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3237	(b-11)	(b-38)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3238	(b-11)	(b-41)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3239	(b-11)	(b-42)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3240	(b-11)	(b-43)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3241	(b-11)	(b-72)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3242	(b-11)	(b-72)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3243	(b-11)	(b-72)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3244	(b-11)	(b-72)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3245	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3246	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3247	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3248	(b-11)	(b-73)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3249	(b-11)	(b-73)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3250	(b-11)	(b-73)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3251	(b-11)	(b-73)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3252	(b-11)	(b-73)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3253	(b-11)	(b-73)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3254	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3255	(b-11)	(b-74)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3256	(b-11)	(b-76)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3257	(b-11)	(b-77)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3258	(b-11)	(b-77)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3259	(b-11)	(b-77)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3260	(b-11)	(b-77)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3261	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-3262	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3263	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3264	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3265	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3266	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3267	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3268	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(OH)-$
2-3269	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(=O)-$

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub.č.	D	E	G
2-3270	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2C(Ph)-$
2-3271	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3272	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	$-CH(Me)_2-$
2-3273	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3274	(b-14)	(b-7)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3275	(b-14)	(b-7)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3276	(b-14)	(b-7)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3277	(b-14)	(b-7)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3278	(b-14)	(b-7)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3279	(b-14)	(b-7)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3280	(b-14)	(b-7)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3281	(b-14)	(b-11)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3282	(b-14)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3283	(b-14)	(b-12)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3284	(b-14)	(b-12)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3285	(b-14)	(b-12)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3286	(b-14)	(b-14)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3287	(b-14)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3288	(b-14)	(b-15)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3289	(b-14)	(b-15)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3390	(b-14)	(b-15)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3391	(b-14)	(b-17)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3392	(b-14)	(b-25)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3393	(b-14)	(b-33)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3394	(b-14)	(b-34)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3395	(b-14)	(b-34)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3396	(b-14)	(b-34)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3397	(b-14)	(b-34)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3398	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-3399	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3300	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3301	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3302	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3303	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3304	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3305	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3306	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3307	(b-14)	(b-35)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3308	(b-14)	(b-35)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3309	(b-14)	(b-35)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3310	(b-14)	(b-35)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3311	(b-14)	(b-35)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3312	(b-14)	(b-35)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3313	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3314	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba

18.10.00

Slou č. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3315	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3316	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3317	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3318	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3319	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3320	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3321	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3322	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3323	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3324	(b-14)	(b-37)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3325	(b-14)	(b-37)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3326	(b-14)	(b-37)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3327	(b-14)	(b-37)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3328	(b-14)	(b-37)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3329	(b-14)	(b-37)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3330	(b-14)	(b-37)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3331	(b-14)	(b-42)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3332	(b-14)	(b-72)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3333	(b-14)	(b-72)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3334	(b-14)	(b-72)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3335	(b-14)	(b-72)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3336	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3337	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3338	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3339	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3340	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3341	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3342	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3343	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3344	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3345	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3346	(b-14)	(b-73)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3347	(b-14)	(b-73)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3348	(b-14)	(b-73)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3349	(b-14)	(b-73)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3350	(b-14)	(b-73)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3351	(b-14)	(b-73)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3352	(b-14)	(b-73)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3353	(b-14)	(b-74)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3354	(b-14)	(b-76)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3355	(b-14)	(b-77)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3356	(b-14)	(b-77)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3357	(b-14)	(b-77)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3358	(b-14)	(b-77)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3359	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3360	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3361	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3362	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3363	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3364	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3365	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3366	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3367	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3368	(b-18)	(b-7)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3369	(b-18)	(b-7)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3370	(b-18)	(b-7)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3371	(b-18)	(b-7)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3372	(b-18)	(b-7)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3373	(b-18)	(b-7)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3374	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3375	(b-18)	(b-11)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3376	(b-18)	(b-12)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3377	(b-18)	(b-12)	4-MeO	5-MeO	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3378	(b-18)	(b-12)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3379	(b-18)	(b-14)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3380	(b-18)	(b-15)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3381	(b-18)	(b-15)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3382	(b-18)	(b-15)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3383	(b-18)	(b-17)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3384	(b-18)	(b-25)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3385	(b-18)	(b-27)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3386	(b-18)	(b-28)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3387	(b-18)	(b-33)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3388	(b-18)	(b-34)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3389	(b-18)	(b-34)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3490	(b-18)	(b-34)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3491	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-3492	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3493	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3494	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3495	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3496	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3497	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3498	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3499	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3400	(b-18)	(b-35)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3401	(b-18)	(b-35)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3402	(b-18)	(b-35)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3403	(b-18)	(b-35)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3404	(b-18)	(b-35)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3405	(b-18)	(b-35)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub.č.	R^2 Sub.č.	R^3	R4	A Sub.č.	D	E	G
2-3406	(b-18)	(b-35)	4-MeO	5-MeO	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3407	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3408	(b-18)	(b-37)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3409	(b-18)	(b-37)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3410	(b-18)	(b-37)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3411	(b-18)	(b-37)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3412	(b-18)	(b-37)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3413	(b-18)	(b-37)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3414	(b-18)	(b-42)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3415	(b-18)	(b-72)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3416	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-3417	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3418	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3419	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3420	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3421	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3422	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
2-3423	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3424	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3425	(b-18)	(b-73)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3426	(b-18)	(b-73)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3427	(b-18)	(b-73)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3428	(b-18)	(b-73)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub.l č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. l č.	D	E	G
2-3429	(b-18)	(b-73)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3430	(b-18)	(b-73)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3431	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3432	(b-18)	(b-74)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3433	(b-18)	(b-76)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3434	(b-18)	(b-77)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3435	(b-18)	(b-77)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3436	(b-18)	(b-77)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3437	(b-18)	(b-78)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3438	(b-18)	(b-80)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3439	(b-18)	(b-83)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3440	(b-19)	(b-77)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3441	(b-20)	(b-7)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3442	(b-20)	(b-7)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3443	(b-20)	(b-7)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3444	(b-20)	(b-7)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3445	(b-20)	(b-7)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3446	(b-20)	(b-7)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3447	(b-20)	(b-11)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3448	(b-20)	(b-12)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3449	(b-20)	(b-12)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3450	(b-20)	(b-12)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3451	(b-20)	(b-14)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
2-3452	(b-20)	(b-15)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3453	(b-20)	(b-15)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3454	(b-20)	(b-15)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3455	(b-20)	(b-17)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3456	(b-20)	(b-25)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3457	(b-20)	(b-28)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3458	(b-20)	(b-33)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3459	(b-20)	(b-34)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3460	(b-20)	(b-34)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3461	(b-20)	(b-34)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3462	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	jednoduchá vazba
2-3463	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2-$
2-3464	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_2-$
2-3465	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Et)-
2-3466	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-(CH_2)_3-$
2-3467	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	$-CH_2CH(Me)-$
2-3468	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Et)-
2-3469	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-O-	-CH(Me)-
2-3470	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-S-	-CH(Me)-
2-3471	(b-20)	(b-35)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3472	(b-20)	(b-35)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3473	(b-20)	(b-35)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3474	(b-20)	(b-35)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

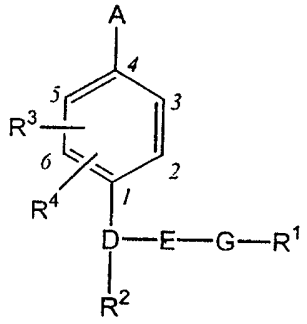
Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R4	A Substituent č.	D	E	G
2-3475	(b-20)	(b-35)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3476	(b-20)	(b-35)	4-MeO	5-MeO	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3477	(b-20)	(b-35)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3478	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	N	-CO-	-CH(Me)-
2-3479	(b-20)	(b-37)	4-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3480	(b-20)	(b-37)	6-F	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3481	(b-20)	(b-37)	4-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3482	(b-20)	(b-37)	6-Cl	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3483	(b-20)	(b-37)	4-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3484	(b-20)	(b-37)	6-MeO	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3485	(b-20)	(b-40)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3486	(b-20)	(b-42)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3487	(b-20)	(b-74)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3488	(b-20)	(b-76)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3489	(b-20)	(b-84)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3590	(b-20)	(b-85)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3591	(b-28)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3592	(b-29)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3593	(b-30)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3594	(b-31)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3595	(b-32)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3596	(b-33)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3597	(b-34)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sl. No.	R^1 Sub.	R^2 Sub.	R^3	R4	A Sub.	D	E	G
2-3598	(b-35)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3599	(b-36)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3500	(b-37)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3501	(b-38)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3502	(b-81)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3503	(b-81)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3504	(b-81)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3505	(b-82)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3506	(b-86)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3507	(b-87)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3508	(b-88)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3509	(b-88)	(b-12)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3510	(b-88)	(b-15)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3511	(b-88)	(b-28)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3512	(b-88)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3513	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-49)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
2-3514	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-50)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Tabulka 3



(I-3)

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-1	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-2	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-3	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-4	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-5	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-6	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-7	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-8	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-9	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-10	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-11	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-12	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-13	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-14	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-15	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-16	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloυč. č.	R^1 Sub.ǀč.	R^2 Sub.ǀč.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-17	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-18	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-19	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-20	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-21	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	NH-	-CH(Me)-
3-22	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-23	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-24	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-25	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-26	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-27	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-28	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-29	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-30	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-31	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-32	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-33	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-34	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-35	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-36	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-37	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-38	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloyč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-39	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-40	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-41	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-42	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-43	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-44	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-45	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-46	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-47	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-48	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-49	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-50	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-51	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-52	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-53	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-54	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-55	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-56	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-57	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-58	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-59	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-60	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloc. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-61	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-62	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-63	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-64	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-65	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-66	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-67	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-68	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-69	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-70	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-71	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-72	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-73	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-74	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-75	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-76	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-77	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-78	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-79	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-80	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-81	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-82	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R4	A Substituent č.	D	E	G
3-83	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-84	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-85	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-86	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-87	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-88	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-89	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-90	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-91	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-92	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-93	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-94	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-95	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-96	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-97	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-98	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-99	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-100	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-101	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-102	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-103	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-104	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-105	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-106	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-107	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-108	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-109	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-110	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-111	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-112	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-113	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-114	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-115	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-116	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-117	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-118	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-119	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-120	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-121	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-122	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-123	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-124	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-125	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-126	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-127	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-128	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-129	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-130	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-131	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-132	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-133	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-134	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-135	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-136	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-137	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-138	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-139	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-140	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-141	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-142	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-143	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-144	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-145	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-146	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-147	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-148	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-149	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-150	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-151	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-152	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-153	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-154	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-155	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-156	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-157	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-158	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-159	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-160	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-161	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-162	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-163	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-164	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-165	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-166	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-167	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-168	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-169	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-170	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-171	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-172	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-173	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-174	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-175	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-176	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-177	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-178	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-179	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-180	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-181	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-182	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-183	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-184	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-185	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-186	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-187	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-188	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-189	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-190	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-191	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-192	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-193	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-194	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-195	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-196	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-197	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-198	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-199	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-200	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-201	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-202	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-203	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-204	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-205	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-206	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-207	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-208	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-209	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-210	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-211	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-212	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-213	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-214	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-215	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-216	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-217	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-218	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-219	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-220	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-221	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-222	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-223	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-224	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-225	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-226	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-227	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-228	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-229	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-230	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-231	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-232	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-233	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-234	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-235	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-236	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-237	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-238	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-239	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-240	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-241	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-242	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-243	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-244	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-245	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-246	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-247	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-248	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-249	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-250	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-251	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-252	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-253	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-254	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-255	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-256	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-257	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-258	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sl. No.	R^1 Sub. No.	R^2 Sub. No.	R^3	R4	A Sub. No.	D	E	G
3-259	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-260	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-261	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-262	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-263	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-264	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-265	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-266	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-267	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-268	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-269	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-270	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-271	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-272	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-273	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-274	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-275	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-276	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-277	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-278	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-279	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-280	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-281	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-282	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-283	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-284	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-285	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-286	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-287	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-288	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-289	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-290	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-291	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-292	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-293	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-294	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-295	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-296	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-297	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-298	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-299	b-20)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-300	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-301	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-302	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloucˇ. cˇ.	R^1 Sub.] cˇ.	R^2 Sub.] cˇ.	R^3	R4	A Sub. cˇ.	D	E	G
3-303	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-304	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-305	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-306	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-307	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-308	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-309	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-310	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-311	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-312	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-313	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-314	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-315	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-316	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-317	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-318	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-319	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-320	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-321	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-322	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-323	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-324	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-325	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-326	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-327	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-328	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-329	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-330	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-331	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-332	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-333	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-334	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-335	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-336	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-337	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-338	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-339	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-340	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-341	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-342	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-343	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-344	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-345	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-346	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloúč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-347	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-348	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-349	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-350	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-351	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-352	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-353	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-354	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-355	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-356	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-357	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-358	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-359	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-360	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-361	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-362	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-363	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-364	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-365	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-366	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-367	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-368	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-369	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-370	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-371	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-372	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-373	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-374	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-375	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-376	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-377	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-378	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-379	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-380	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-381	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-382	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-383	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-384	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-385	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-386	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-20)	CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-387	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-388	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-389	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-390	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-391	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-392	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-393	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-394	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-395	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-396	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-397	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-398	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-399	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-400	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-401	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-402	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-403	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-404	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-405	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-406	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-407	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-408	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-409	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-410	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-411	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-412	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-413	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-414	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-415	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-416	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-417	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-418	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-419	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-420	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-421	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-422	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-423	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-424	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-425	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-426	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-427	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-428	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-429	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-430	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-431	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-432	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-433	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-434	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-435	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-436	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-437	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-438	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-439	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-440	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-441	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-442	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-443	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-444	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-445	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-446	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-447	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-448	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-449	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-450	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-451	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-452	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-453	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-454	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-455	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-456	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-457	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-458	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-459	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-460	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-461	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-462	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-463	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-464	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-465	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-466	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-467	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-468	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-469	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-470	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-471	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-472	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-473	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-474	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-475	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-476	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-477	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-478	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloue.	R^1 Sub.l e.	R^2 Sub. e.	R^3	R4	A Sub. e.	D	E	G
3-479	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-480	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-481	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-482	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-483	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-484	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-485	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-486	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-487	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-488	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-489	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-490	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-491	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-492	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-493	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-494	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-495	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-496	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-497	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-498	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-499	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-500	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloue.	R^1 Sub.	R^2 Sub.	R^3	R4	A Sub.	D	E	G
3-501	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-502	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-503	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-504	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-505	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-506	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-507	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-508	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-509	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-510	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-511	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-512	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-513	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-514	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-515	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-516	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-517	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-518	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-519	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-520	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-521	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-522	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-523	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-524	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-525	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-526	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-527	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-528	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-529	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-530	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-531	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-532	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-533	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-534	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-535	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-536	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-537	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-538	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-539	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-540	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-541	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-542	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-543	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-544	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-545	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-546	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-547	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-548	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-549	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-550	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-551	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-552	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-553	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-554	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-555	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-556	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-557	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-558	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-559	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-560	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-561	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-562	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-563	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-564	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-565	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-566	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-567	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-568	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-569	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-570	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-571	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-572	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-573	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-574	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-575	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-576	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-577	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-578	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-579	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-580	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-581	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-582	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-583	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-584	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-585	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-586	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-587	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-588	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-589	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-590	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-591	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-592	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-593	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-594	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-595	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-596	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-597	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-598	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-599	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-600	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-601	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-602	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-603	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-604	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-605	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-606	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-607	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-608	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-609	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-610	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloué. C.	R^1 Sub. C.	R^2 Sub. C.	R^3	R4	A Sub. C.	D	E	G
3-611	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-612	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-613	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-614	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-615	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-616	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-617	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-618	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-619	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-620	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-621	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-622	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-623	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-624	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-625	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-626	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-627	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-628	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-629	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-630	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-631	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-632	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-633	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-634	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-635	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-636	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-637	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-638	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-639	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-640	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-641	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-642	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-643	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-644	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-645	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-646	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-647	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-648	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-649	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-650	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-651	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-652	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-653	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-654	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

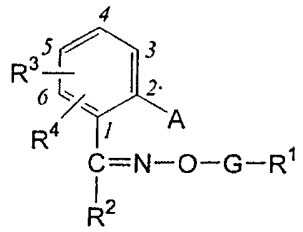
Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-655	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-656	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-657	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-658	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-659	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-660	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-661	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-662	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-663	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-664	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-665	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-666	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-667	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-668	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-669	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-670	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-671	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH-	-NH-	-COCH(Me)-
3-672	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-673	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-674	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-675	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-676	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R4	A Sub. č.	D	E	G
3-677	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-678	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-679	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-680	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-681	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-682	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH	-NH-	-CH(Me)-
3-683	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-684	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-685	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-686	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-687	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-688	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-689	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-690	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-691	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-692	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-693	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-694	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-695	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-696	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-697	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-698	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

Sloue. c.	R^1 Sub. c.	R^2 Sub. c.	R^3	R4	A Sub. c.	D	E	G
3-699	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-700	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-701	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-702	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-703	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-704	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-705	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-706	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-
3-707	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH-	-NH-	-CH(Me)-

18.10.00

Tabulka 4



(I-4)

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
4-1	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
4-2	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
4-3	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
4-4	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
4-5	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
4-6	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
4-7	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
4-8	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
4-9	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
4-10	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
4-11	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
4-12	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
4-13	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
4-14	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
4-15	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
4-16	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
4-17	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-

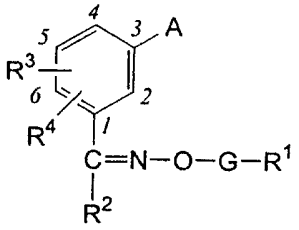
Sloc. c.	R^1 Sub. c.	R^2 Sub. c.	R^3	R^4	A Sub. c.	G
4-18	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
4-19	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-20	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-21	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-22	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-23	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-24	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-25	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-26	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-27	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-28	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-29	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-30	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-31	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-32	(b-25)	b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-33	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-34	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-35	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-36	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-37	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-38	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-39	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
4-40	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-

Sloúč. č.	R^1 Sub.l č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
4-41	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
4-42	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
4-43	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
4-44	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
4-45	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
4-46	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
4-47	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
4-48	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
4-49	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
4-50	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
4-51	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
4-52	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
4-53	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
4-54	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
4-55	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
4-56	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
4-57	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
4-58	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
4-59	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
4-60	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
4-61	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
4-62	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
4-63	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č	R^3	R^4	A Sub. č	G
4-64	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
4-65	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
4-66	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
4-67	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
4-68	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
4-69	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
4-70	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
4-71	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
4-72	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
4-73	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
4-74	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
4-75	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
4-76	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
4-77	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
4-78	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
4-79	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
4-80	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
4-81	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
4-82	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
4-83	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
4-84	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
4-85	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
4-86	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
4-87	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
4-88	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
4-89	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
4-90	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-

Tabulka 5



(I-5)

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-1	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-2	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-3	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-4	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	$-CH_2-$
5-5	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-6	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-7	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-8	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-9	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-10	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-11	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-12	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-13	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-14	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-15	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-16	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-17	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-18	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-19	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-20	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-21	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-22	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-23	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-24	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-25	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-26	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-27	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-28	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-29	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-30	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-31	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-32	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-33	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-34	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-35	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-36	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-37	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-38	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-39	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-40	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-41	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-42	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-43	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
5-44	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-1)	-COCH(Me)-
5-45	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH(Me)-
5-46	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH(Me)-
5-47	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH(Me)-
5-48	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH(Me)-
5-49	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH(Me)-
5-50	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH(Me)-
5-51	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-52	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-53	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-54	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-55	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-56	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-57	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-58	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-59	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-60	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-61	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-62	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-63	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-64	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-65	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-66	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-67	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-68	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-69	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-70	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-71	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
5-72	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH(Me)-
5-73	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH(Me)-
5-74	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH(Me)-
5-75	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH(Me)-
5-76	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH(Me)-
5-77	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH(Me)-
5-78	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-79	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-80	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-81	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-82	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-83	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R^4	A substituent č.	G
5-84	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-85	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-86	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-87	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-88	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-89	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-90	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-91	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-92	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-93	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-94	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-95	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-96	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-97	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-98	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-99	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-100	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-101	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-102	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-103	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-104	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-105	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-106	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-107	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-108	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-109	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-110	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-111	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-112	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-113	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-114	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-115	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-116	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-117	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-118	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-119	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-120	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
5-121	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-5)	-COCH(Me)-
5-122	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH(Me)-
5-123	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH(Me)-
5-124	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH(Me)-
5-125	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH(Me)-
5-126	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH(Me)-
5-127	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH(Me)-

Sloúč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-128	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-129	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-130	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-131	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-132	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-133	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-134	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-135	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-136	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-137	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-138	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-139	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-140	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-141	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-142	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-143	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-144	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-145	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-146	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-147	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-148	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
5-149	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-150	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH(Me)-
5-151	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH(Me)-
5-152	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH(Me)-
5-153	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH(Me)-
5-154	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH(Me)-
5-155	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH(Me)-
5-156	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH(Me)-
5-157	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-10)	-CH(Me)-
5-158	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH(Me)-
5-159	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH(Me)-
5-160	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH(Me)-
5-161	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH(Me)-
5-162	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH(Me)-
5-163	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH(Me)-
5-164	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH(Me)-
5-165	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH(Me)-
5-166	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-12)	-CH(Me)-
5-167	(b-2)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-168	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-169	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-170	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-171	(b-7)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-172	(b-7)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-173	(b-7)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-174	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-175	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-176	(b-7)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-177	(b-7)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-178	(b-7)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-179	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-180	(b-9)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-181	(b-10)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-182	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-183	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-184	(b-11)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-185	(b-11)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-186	(b-11)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-187	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-188	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-189	(b-11)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-190	(b-11)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-191	(b-11)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-192	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-193	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-194	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-195	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-196	(b-13)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-197	(b-14)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-198	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-199	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-200	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-201	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-202	(b-17)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-203	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-204	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-205	(b-18)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-206	(b-18)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-207	(b-18)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-208	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-209	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-210	(b-18)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-211	(b-18)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-212	(b-18)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-213	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-214	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-215	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-216	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-217	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-218	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-219	(b-20)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-220	(b-20)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-221	(b-20)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-222	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-223	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-224	(b-20)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-225	(b-20)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-226	(b-20)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-227	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-228	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-229	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-230	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-231	(b-23)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-232	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-233	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-234	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-235	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-236	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-237	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-238	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-239	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-240	(b-35)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-241	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-242	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-243	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-244	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-245	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-246	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-247	(b-73)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-248	(b-73)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-249	(b-73)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-250	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-251	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-252	(b-73)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-253	(b-73)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-254	(b-73)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-255	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-256	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-257	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-258	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-259	(b-75)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-260	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-261	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-262	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-263	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-264	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-265	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-266	(b-77)	(b-12)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-267	(b-77)	(b-15)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-268	(b-77)	(b-34)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-269	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-270	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
5-271	(b-77)	(b-37)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-272	(b-77)	(b-73)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-273	(b-77)	(b-77)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-274	(b-78)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-275	(b-79)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
5-276	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-277	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-278	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-279	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-280	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-281	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-282	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-283	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-284	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-285	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-286	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-287	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-288	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-289	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-290	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-291	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-292	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-293	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-294	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-295	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-296	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-297	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-298	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-299	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-300	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-301	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-302	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-303	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-304	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-305	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-306	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-307	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-308	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-309	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-310	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-311	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-312	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-313	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-314	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-315	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-316	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-317	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-318	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
5-319	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-15)	-COCH(Me)-
5-320	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-321	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-322	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-323	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-324	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-325	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-326	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-327	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-328	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-329	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-330	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-331	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-332	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-333	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-334	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-335	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-336	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-337	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-338	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-339	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-340	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-341	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-342	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-343	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-344	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-345	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-346	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-347	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-348	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-349	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-350	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-351	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-352	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-353	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-354	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-355	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-356	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-357	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-358	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-359	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-360	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-361	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-362	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
5-363	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-18)	-COCH(Me)-
5-364	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-365	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-366	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-367	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-368	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-369	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-370	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-371	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-372	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-373	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-374	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-375	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-376	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-377	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-378	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-379	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-380	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-381	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-382	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-383	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-384	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
5-385	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-386	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-387	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-388	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-389	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-390	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-391	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-392	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-393	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-394	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-395	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-396	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-397	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-398	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-399	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-400	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-401	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-402	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-403	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-404	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-405	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-406	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-407	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-408	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-409	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-410	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-411	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-412	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-413	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-414	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-415	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-416	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-417	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-418	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-419	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-420	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-421	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-422	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-423	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-424	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-425	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-426	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-427	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
5-428	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-20)	-COCH(Me)-
5-429	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH(Me)-
5-430	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH(Me)-
5-431	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH(Me)-
5-432	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH(Me)-
5-433	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH(Me)-
5-434	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH(Me)-
5-435	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-436	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-437	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-438	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-439	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-440	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-441	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-442	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-443	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-444	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-445	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-446	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-447	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-448	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-449	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-450	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-451	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-452	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-453	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-454	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-455	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
5-456	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-457	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-458	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-459	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-460	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-461	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-462	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-463	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-464	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-465	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-466	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-467	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-468	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-469	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-470	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-471	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-472	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-473	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-474	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-475	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-476	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-477	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-478	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-479	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-480	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-481	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-482	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-483	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-484	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-485	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-486	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-487	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-488	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-489	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-490	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-491	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-492	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-493	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-494	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-495	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-496	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-497	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-498	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
5-499	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-26)	-COCH(Me)-
5-500	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH(Me)-
5-501	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučen.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-502	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH(Me)-
5-503	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH(Me)-
5-504	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH(Me)-
5-505	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH(Me)-
5-506	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-507	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-508	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-509	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-510	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-511	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-512	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-513	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-514	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-515	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-516	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-517	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-518	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-519	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-520	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-521	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-522	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-523	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-524	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-525	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-526	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
5-527	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH(Me)-
5-528	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH(Me)-
5-529	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH(Me)-
5-530	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH(Me)-
5-531	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH(Me)-
5-532	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH(Me)-
5-533	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-534	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-535	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-536	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-537	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-538	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-539	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-540	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-541	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-542	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-543	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-544	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-545	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloue. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-546	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-547	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-548	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-549	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-550	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-551	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-552	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-553	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-554	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-555	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-556	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-557	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-558	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-559	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-560	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-561	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-562	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-563	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-564	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-565	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-566	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-567	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-568	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-569	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-570	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-571	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-572	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-573	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-574	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-575	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
5-576	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-31)	-COCH(Me)-
5-577	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH(Me)-
5-578	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH(Me)-
5-579	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH(Me)-
5-580	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH(Me)-
5-581	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH(Me)-
5-582	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH(Me)-
5-583	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-584	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-585	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-586	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-587	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-588	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-589	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-590	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-591	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-592	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-593	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-594	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-595	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-596	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-597	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-598	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-599	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-600	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-601	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-602	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-603	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
5-604	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH(Me)-
5-605	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH(Me)-
5-606	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH(Me)-
5-607	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH(Me)-
5-608	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH(Me)-
5-609	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH(Me)-
5-610	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH(Me)-
5-611	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-612	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH(Me)-
5-613	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH(Me)-
5-614	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH(Me)-
5-615	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH(Me)-
5-616	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH(Me)-
5-617	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH(Me)-
5-618	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-38)	-CH(Me)-
5-619	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH(Me)-
5-620	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH(Me)-
5-621	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH(Me)-
5-622	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH(Me)-
5-623	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH(Me)-
5-624	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH(Me)-
5-625	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH(Me)-
5-626	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH(Me)-
5-627	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-41)	-CH(Me)-
5-628	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-629	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-630	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-631	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-632	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-633	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-634	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-635	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-636	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-637	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-638	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-639	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-640	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-641	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-642	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-643	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-644	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-645	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-646	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-647	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-648	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-649	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-650	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-651	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-652	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-653	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-654	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-655	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloue.	R^1 Sub.	R^2 Sub.	R^3	R^4	A sub.	G
5-656	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-657	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-658	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-659	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-660	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-661	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-662	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-663	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-664	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-665	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-666	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-667	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-668	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-669	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-670	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
5-671	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-43)	-COCH(Me)-
5-672	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH(Me)-
5-673	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH(Me)-
5-674	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH(Me)-
5-675	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH(Me)-
5-676	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH(Me)-
5-677	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH(Me)-

18.10.00

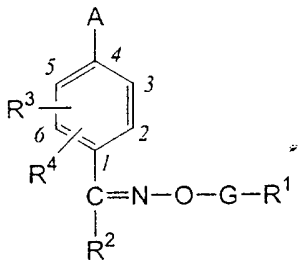
Slouč. č.	R^1 Sub.i č.	R^2 Sub.i č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-678	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-679	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-680	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-681	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-682	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-683	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-684	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-685	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-686	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-687	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-688	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-689	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-690	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-691	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-692	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-693	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-694	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-695	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-696	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-697	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-698	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
5-699	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A sub. č.	G
5-700	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH(Me)-
5-701	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH(Me)-
5-702	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH(Me)-
5-703	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH(Me)-
5-704	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH(Me)-
5-705	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH(Me)-
5-706	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH(Me)-
5-707	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-47)	-CH(Me)-

18.10.00

Tabulka 6



(I-6)

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R^4	A Substituent č.	G
6-1	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-2	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-3	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-4	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-5	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-6	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-7	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-8	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-9	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-10	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-11	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-12	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-13	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-14	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-15	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-16	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-17	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-18	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-19	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-20	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-21	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-1)	-CH(Me)-
6-22	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH(Me)-
6-23	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH(Me)-
6-24	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-2)	-CH(Me)-
6-25	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
6-26	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
6-27	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
6-28	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
6-29	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
6-30	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-3)	-CH(Me)-
6-31	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH(Me)-
6-32	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH(Me)-
6-33	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-4)	-CH(Me)-
6-34	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-35	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-36	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-37	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-38	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-39	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-40	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-41	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-42	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-43	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-44	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-45	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-46	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-47	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-48	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-49	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-50	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-51	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-52	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-53	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-54	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-5)	-CH(Me)-
6-55	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH(Me)-
6-56	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH(Me)-
6-57	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-6)	-CH(Me)-
6-58	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
6-59	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
6-60	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
6-61	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-62	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
6-63	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-7)	-CH(Me)-
6-64	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH(Me)-
6-65	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH(Me)-
6-66	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-8)	-CH(Me)-
6-67	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH(Me)-
6-68	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH(Me)-
6-69	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-11)	-CH(Me)-
6-70	(b-2)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-71	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-72	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-73	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-74	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-75	(b-8)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-76	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-77	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-78	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-79	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-80	(b-12)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-81	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-82	(b-15)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-83	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. v. č.	R^2 Sub. v. č.	R^3	R^4	A Sub. v. č.	G
6-84	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-85	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-86	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-87	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-88	(b-19)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-89	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-90	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-91	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-92	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-93	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-94	(b-21)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-95	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-96	(b-24)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-97	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-98	(b-25)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-99	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-100	(b-72)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-101	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-102	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-103	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-104	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-105	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-

18.10.00

Sloúč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub.l č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-106	(b-74)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-107	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-108	(b-76)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-109	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-110	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-111	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-112	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-CH(Me)-
6-113	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-14)	-COCH(Me)-
6-114	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-115	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-116	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-117	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-118	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-119	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-120	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-121	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-122	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-123	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-124	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-125	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-126	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-127	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-128	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-129	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-130	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-131	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-132	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-133	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-134	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-15)	-CH(Me)-
6-135	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-136	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-137	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-138	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-139	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-140	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-141	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-142	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-143	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-144	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-145	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-146	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-147	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-148	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-149	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-

19.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-150	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-151	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-152	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-153	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-154	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-155	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-18)	-CH(Me)-
6-156	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
6-157	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
6-158	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
6-159	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
6-160	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
6-161	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-19)	-CH(Me)-
6-162	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-163	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-164	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-165	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-166	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-167	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-168	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-169	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-170	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-171	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R^4	A Substituent č.	G
6-172	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-173	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-174	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-175	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-176	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-177	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-178	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-179	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-180	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-181	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-182	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-20)	-CH(Me)-
6-183	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH(Me)-
6-184	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH(Me)-
6-185	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-21)	-CH(Me)-
6-186	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
6-187	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
6-188	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
6-189	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
6-190	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
6-191	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-24)	-CH(Me)-
6-192	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-193	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-194	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-195	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-196	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-197	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-198	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-199	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-200	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-201	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-202	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-203	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-204	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-205	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-206	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-207	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-208	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-209	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-210	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-211	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-212	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-26)	-CH(Me)-
6-213	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH(Me)-
6-214	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH(Me)-
6-215	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-27)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-216	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
6-217	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
6-218	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
6-219	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
6-220	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
6-221	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-28)	-CH(Me)-
6-222	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH(Me)-
6-223	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH(Me)-
6-224	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-29)	-CH(Me)-
6-225	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-226	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-227	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-228	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-229	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-230	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-231	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-232	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-233	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-234	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-235	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-236	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-237	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-

18-10-00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-238	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-239	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-240	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-241	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-242	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-243	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-244	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-245	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-31)	-CH(Me)-
6-246	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH(Me)-
6-247	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH(Me)-
6-248	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-32)	-CH(Me)-
6-249	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
6-250	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
6-251	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
6-252	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
6-253	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
6-254	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-33)	-CH(Me)-
6-255	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH(Me)-
6-256	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH(Me)-
6-257	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-34)	-CH(Me)-
6-258	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH(Me)-
6-259	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH(Me)-

18.10.00

Slouč. č.	R^1 Sub. č.	R^2 Sub. č.	R^3	R^4	A Sub. č.	G
6-260	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-36)	-CH(Me)-
6-261	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH(Me)-
6-262	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH(Me)-
6-263	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-39)	-CH(Me)-
6-264	(b-7)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-265	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-266	(b-11)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-267	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-268	(b-12)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-269	(b-15)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-270	(b-18)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-271	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-272	(b-19)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-273	(b-20)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-274	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-275	(b-21)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-276	(b-24)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-277	(b-25)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-278	(b-72)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-279	(b-73)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-280	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-281	(b-74)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-

18.10.00

Sloučenina č.	R^1 Substituent č.	R^2 Substituent č.	R^3	R^4	A Substituent č.	G
6-282	(b-76)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-283	(b-77)	(b-7)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-284	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-43)	-CH(Me)-
6-285	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH(Me)-
6-286	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH(Me)-
6-287	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-44)	-CH(Me)-
6-288	(b-7)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
6-289	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
6-290	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
6-291	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
6-292	(b-73)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
6-293	(b-77)	(b-35)	H	H	(a-45)	-CH(Me)-
6-294	(b-11)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH(Me)-
6-295	(b-18)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH(Me)-
6-296	(b-20)	(b-35)	H	H	(a-46)	-CH(Me)-

18.10.00

Z uvedených sloučenin jsou preferovány následující sloučeniny číslo:

1-41, 1-78, 1-86, 1-92, 2-1 až 2-64, 2-74 až 2-86, 2-89 až 2-106, 2-116, 2-117, 2-237, 2-377, 2-403, 2-407, 2-450, 2-479, 2-480, 2-481, 2-492, 2-499, 2-500, 2-554, 2-574, 2-577, 2-583, 2-584, 2-585, 2-592, 2-691, 2-698, 2-699, 2-713, 2-755, 2-762, 2-763, 2-835, 2-838, 2-844, 2-845, 2-846, 2-815, 2-952, 2-1085, 2-1256, 2-1286, 2-1287, 2-1288, 2-1299, 2-1306, 2-1307, 2-1359, 2-1360, 2-1379, 2-1382, 2-1388, 2-1389, 2-1390, 2-1496, 2-1523, 2-1565, 2-1625, 2-1627, 2-1628, 2-1654, 2-1655, 2-1666, 2-1772, 2-1831, 2-1941, 2-1946, 2-1962, 2-2256, 2-2274, 2-2295, 2-2309, 2-3090 až 2-3514, 3-79, 3-94, 3-100, 3-169, 3-187, 3-208, 3-401, 5-94 a 5-401.

Preferovanější sloučeniny jsou sloučeniny číslo:

2-2 až 2-58, 2-74, 2-81, 2-237, 2-450, 2-479, 2-480, 2-481, 2-492, 2-499, 2-500, 2-554, 2-583, 2-584, 2-585, 2-691, 2-713, 2-755, 2-762, 2-763, 2-835, 2-838, 2-844, 2-845, 2-846, 2-815, 2-952, 2-1085, 2-1256, 2-1286, 2-1287, 2-1288, 2-1299, 2-1306, 2-1307, 2-1359, 2-1360, 2-1379, 2-1382, 2-1388, 2-1389, 2-1390, 2-1496, 2-1523, 2-1565, 2-1625, 2-1627, 2-1628, 2-1654, 2-1655, 2-1666, 2-1772, 2-1831, 2-1941, 2-1962, 2-2274, 2-2295, 2-2309, 2-3108 až 2-3118, 2-3136, 2-3157 až 2-3165, 2-3178 až 2-3180, 2-3185, 2-3186, 2-3191 až 2-3201, 2-3217 až 2-3222, 2-3376 až 2-3390, 2-3400 až 2-3406, 2-3414, 2-3438, 2-3461, 2-3471 až 2-3477, 2-3479 až 2-3514, 3-79, 3-94, 3-100, 3-169, 3-187 a 3-208.

Ještě preferovanější sloučeniny jsou sloučeniny číslo:

2-5, 2-6, 2-8, 2-13, 2-16, 2-18, 2-19, 2-21, 2-37, 2-39, 2-40, 2-42, 2-51, 2-53, 2-54, 2-56, 2-237, 2-450, 2-479, 2-480, 2-481, 2-492, 2-554, 2-583, 2-584, 2-585, 2-691, 2-713, 2-755, 2-815, 2-844, 2-845, 2-846, 2-1085, 2-1256, 2-1299, 2-1359, 2-1388, 2-1389, 2-1390, 2-1496, 2-1523, 2-1565, 2-1625, 2-1772, 2-1831, 2-1962, 2-2274, 2-2295, 2-2309,

18.10.00

2-3136, 2-3161, 2-3162, 2-3164, 2-3197, 2-3377, 2-3386, 2-3400, 2-3457, 2-3485, 2-3497, 2-3502, 2-3504, 3-94 a 3-208.

Nejpreferovanější sloučeniny jsou sloučeniny číslo:

2-5: 3-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-6: 3-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-8: 3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-fenylethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-13: 3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-16: 3-hydroxy-4-(3-{[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]fenylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-18: 3-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-19: 4-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-21: 3-(3-{[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-37: 3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-fenylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-39: 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-40: 4-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-42: 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-51: 3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-fenylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-53: 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-54: 4-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

18.10.00

2-56: 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-237: 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-492: 3-amino-4-{3-[(4-fluorfenyl)-(1-fenylethylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-554: 3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(1-fenylethylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-691: 3-amino-4-{3-[4-pyridyl-(1-fenylethylamino)methyl]-fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-815: 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-1299: 3-amino-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-1359: 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-1496: 3-amino-4-(3-{4-pyridyl-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-1523: 3-amino-4-(3-{fenyl-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-1565: 3-amino-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-1625: 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-1962: 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-pyridyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-2295: 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-3136: 3-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-naftalen-1-yl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-3161: 3-hydroxy-4-(3-{[1-(1-naftyl)ethylamino]fenyl-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-3162: 3-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-naftalen-1-yl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion,

18.10.00

2-3164: 3-hydroxy-4-(3-{[1-(1-naftyl)ethylamino]-*p*-tolylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion,

2-3197: hydrochlorid 3-(3-{[4-(*p*-tolyl)-[1-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

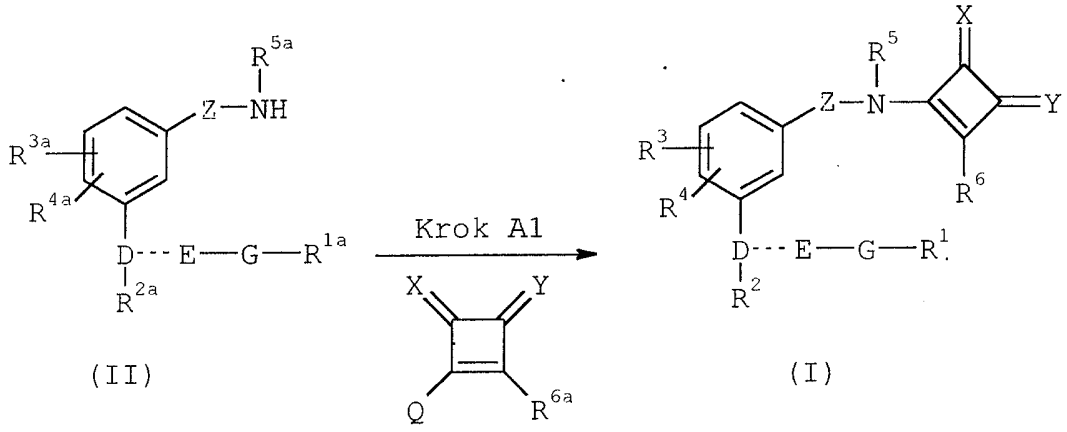
2-3386: 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino]-(*p*-toluyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion a

2-3457: 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methylfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze připravit množstvím různých způsobů, které jsou dobře známé. Například je lze připravit následujícími způsoby A až G.

Způsob A

Způsob A je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, který je uveden na následujícím reakčním schématu:



(II) (III) (I)

V uvedeném reakčním schématu:

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, D, E, G, X, Y, Z a přerušovaná čára mají stejný význam jako již bylo uvedeno výše;

R^{1a} má stejný význam jako je uvedeno u R^1 s tím, že pokud je jako substituent v R^1 amin, hydroxyl a/nebo karboxyl, pak by měla tato skupina být chráněna;

R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a R^{6a} mají stejný význam jako je uvedeno u R^2, R^3, R^4 a R^6 s tím, že pokud je jako substituent v R^2, R^3, R^4 a R^6 amin, hydroxyl a/nebo karboxyl, pak by měla tato skupina být chráněna;

18.10.00

R^{5a} má stejný význam jako je uvedeno u R^5 s tím, že pokud je jako substituent v R^1 hydroxyl, pak by měla tato skupina být chráněna; a

Q je jakákoliv skupina, která se odštěpuje při nukleofilní reakci a její preferované příklady zahrnují:

atomy halogenů, jako je chlór, bróm a jód;

nižší alkoxyly, jako je methoxyl a ethoxyl;

trihalogenmethoxyly, jako je trichlormethoxyl;

nižší alkansulfonyloxyly, jako je methansulfonyloxyl a ethansulfonyloxyl;

arylsulfonyloxyly, jako je benzensulfonyloxyl, *p*-toluensulfonyloxyl a *p*-nitrobenzensulfonyloxyl;

z nichž jsou nejpreferovanější atomy halogenů a nižší alkoxyly.

Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy chránicí skupiny pro aminoskupinu, která je chráněna v definicích R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} nebo R^{6a} a lze pro tento případ použít jakoukoliv chránicí skupinu běžně používanou pro aminoskupinu nebo iminoskupinu v organické syntetické chemii. Preferované příklady zahrnují:

alifatické acyly, například, nižší alifatické acyly (jako je formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, akryloyl, methakryloyl a krotonoyl), nižší halogenalkylkarbonyly (jako je chloracetyl, dichloracetyl, trichloracetyl a trifluoracetyl) a nižší alkoxylem substituované (nižší alky)karbonyly (jako je methoxyacetyl);

aromatické acyly, například, C_7 až C_{11} aromatické acyly (tj. skupina, ve které je karbonyl vázaný k arylu, jehož definice a příklady již byly uvedeny výše), C_7 až C_{11} halogenaromatické acyly (jako je 2-brombenzoyl a 4-chlorbenzoyl), nižším alkylem substituované C_7 až C_{11} aromatické acyly (jako je 2,4,6-trimethylbenzoyl a 4-toluoyl), nižším alkoxylem substituované C_7 až C_{11} aromatické acyly (jako je 4-anisoyl), nitroskupinou substituované C_7 až C_{11} aromatické

18.10.00

acyly (jako je 4-nitrobenzoyl a 2-nitrobenzoyl), nižším alkoxykarbonylem substituované C_7 až C_{11} aromatické acyly (jako je 2-(methoxykarbonyl)benzoyl) a arylem substituované C_7 až C_{11} aromatické acyly (jako je 4-fenylbenzoyl);

alkoxykarbonyly, například ty, jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše, a halogenem nebo tri(nižší alkyl)sililem substituované nižší alkoxykarbonyly (jako je 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl a 2-trimethylsilylethoxykarbonyl)

alkenyloxykarbonyly (jako je vinyloxykarbonyl a allyloxykarbonyl);

aralkyloxykarbonyly sestávající z arylu, který je případně substituovaný 1 nebo 2 nižšími alkoxyly nebo nitroskupinami (jako je benzyloxykarbonyl, 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 3,4-dimethoxybenzyloxykarbonyl, 2-nitrobenzyloxykarbonyl a 4-nitrobenzyloxykarbonyl);

silyly, například tri(nižší alkyl)silily (jako je trimethylsilyl, triethylsilyl, isopropyldimethylsilyl, *terc*-butyldimethylsilyl, methyldiisopropylsilyl, methyl-di-*terc*-butylsilyl a triisopropylsilyl) a silily, které jsou substituovány 3 substituenty vybranými z arylů a nižších alkylů (jako je difenylmethylsilyl, difenylbutylsilyl, difenylisopropylsilyl a fenyldiisopropylsilyl);

aralkyly, například nižší alkyly, které jsou substituovány 1 až 3 aryly (jako je benzyl, fenethyl, 3-fenylpropyl, α-naftylmethyl, β-naftylmethyl, difenylmethyl, trifenylmethyl, α-naftyldifenylmethyl a 9-anthrylmethyl), a nižší alkyly, které jsou substituovány 1 až 3 aryly, kterými jsou nižším alkylem, nižším alkoxylem, nitroskupinou, halogenem nebo kyanoskupinou substituované aryly (jako je 4-methylbenzyl, 2,4,6-trimethylbenzyl, 3,4,5-trimethylbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methoxyfenyldifenylmethyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-chlorbenzyl, 4-brombenzyl, 4-kyanobenzyl, 4-kyanobenzyldifenylmethyl, bis(2-nitrofenyl)methyl a piperonyl); a

substituované methylenové skupiny tvořící Schiffovu bázi (jako je *N,N*-dimethylaminomethylen, benzyliden, 4-methoxybenzyliden, 4-nitrobenzyliden, salicyliden, 5-chlorsalicyliden, difenylmethylen a (5-chlor-2-hydroxyfenyl)fenylmethylen);

z nichž jsou preferovány alifatické acyly, C_7 až C_{11} aromatické acyly a alkoxykarbonyly a acetyl a *terc*-butoxykarbonyl jsou nejpreferovanější.

Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy chránicí skupiny pro hydroxyl, který je chráněn v definicích R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} nebo R^{6a} a lze pro tento případ použít jakoukoliv chránicí skupinu běžně používanou pro hydroxyl v organické syntetické chemii. Také lze do této reakce použít chránicí skupiny pro hydroxyl jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše u esterů sloučenin podle předkládaného vynálezu. Z nich jsou preferovány nižší alifatické acyly, C_7 až C_{11} aromatické acyly, nižší alkoxykarbonyly a (nižší alkoxy)methyly a z nich jsou C_7 až C_{11} aromatické acyly a (nižší alkoxy)methyly jsou nejpreferovanější.

Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy chránicí skupiny pro karboxyl, který je chráněn v definici R^{1a}, a lze použít jakoukoliv chránicí skupinu běžně používanou pro karboxyl v organické syntetické chemii. Také lze do této reakce použít chránicí skupiny pro karboxyl jejichž definice a příklady již byly uvedeny výše u esterů sloučenin podle předkládaného vynálezu. Z nich jsou preferovány nižší alkyly a benzyl.

V kroku A1 se sloučenina obecného vzorce I připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III v inertním rozpouštědle a pak se případně odstraní chránicí skupina chránící aminoskupinu, hydroxyl a/nebo karboxyl v R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a R^{6a}.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry

rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; estery jako je methylacetát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; nitrily jako je acetonitril a isobutyronitril; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou alkoholy (nejpreferovanější je methanol).

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a katalyzátoru a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že je vhodná teplota pro reakci -20 °C až 50 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitého katalyzátoru, činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 5 minut až 24 hodin, s výhodou 15 minut až 12 hodin.

Pokud je to třeba, pak lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^6 představuje nižší alkoxyl, nechat reagovat s amoniakem nebo sloučeninou HR' (kde R' je amin) v inertním rozpouštědle (s výhodou alkohol nebo ether) při teplotě -20 °C až 150 °C (s výhodou 0 °C až 50 °C) po dobu 5 minut až

18.10.00

24 hodin (s výhodou 15 minut až 12 hodin), čímž se získá odpovídající sloučenina, ve které R^6 představuje amin.

Pokud je to třeba, pak lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^6 představuje nižší alkoxyl, nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV:

$$H_2N - R''$$

(IV)

kde R" je nižší sulfoalkyl nebo nižší karboxyl v inertním rozpouštědle (s výhodou alkohol nebo směs alkoholu s vodou) v přítomnosti báze (s výhodou organický amin) při teplotě -20 °C až 150 °C (s výhodou 0 °C až 50 °C) po dobu 5 minut až 24 hodin (s výhodou 15 minut až 12 hodin), čímž se získá sloučenina, ve které R^6 představuje amin substituovaný nižším sulfoalkylem nebo nižším karboxyalkylem.

Pokud je to třeba, pak lze sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^6 představuje nižší alkoxyl, nechat reagovat s kyselinou v inertním rozpouštědle (s výhodou alkohol nebo halogenovaný uhlovodík) při teplotě -20 °C až 150 °C (s výhodou 0 °C až 50 °C) po dobu 5 minut až 24 hodin (s výhodou 15 minut až 12 hodin), čímž se získá odpovídající sloučenina, ve které R^6 představuje hydroxyl.

Způsob odstranění chránicí skupiny aminoskupiny, hydroxylu nebo karboxylu se liší v závislosti na povaze chránicí skupiny jak je v dané problematice známo. Nicméně všechny chránicí skupiny uváděné v předkládaném vynálezu lze odstranit technikami, které jsou v oblasti organické syntézy dobře známy, například, které jsou popsány v T.W. Green, „Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, nebo J.F.W. McOmis „Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, které jsou zde uvedeny jako reference.

V případě, že chránící skupina pro amin je silyl, obvykle se odstraňuje působením sloučeniny tvořící fluoridový anion jako je tetrabutylamonium-fluorid, kyselina fluorovodíková, kyselina fluorovodíková v pyridinu nebo fluorid draselný.

18.10.00

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a katalyzátoru a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že je vhodná teplota pro reakci 0 °C až 50 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitého katalyzátoru, činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 10 minut až 18 hodin.

V případě, že chránící skupina pro amin je alifatický acyl, aromatický acyl, alkoxykarbonyl nebo Schiffovu bázi tvořící substituovaná methylenová skupina, odstraňuje se působením kyseliny nebo báze v přítomnosti vodného rozpouštědla.

Neexistuje žádné omezení povahy kyseliny použité do této reakce a lze použít jakoukoliv kyselinu používanou v reakcích tohoto typu. Příklady vhodných kyselin zahrnují: anorganické kyseliny jako je kyselina bromovodíková, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá, kyselina fosforečná a kyselina dusičná s tím, že kyselina chlorovodíková je preferována.

Neexistuje žádné omezení povahy báze použité do této reakce a lze použít jakoukoliv bázi používanou v reakcích tohoto typu za předpokladu, že nepříznivě neovlivní ostatní

19.10.00

části molekuly. Preferované příklady zahrnují: uhličitany alkalických kovů jako je uhličitan litný, uhličitan sodný a uhličitan draselný; hydroxidy alkalických kovů jako je hydroxid litný, hydroxid sodný a hydroxid draselný; alkoxidy kovů jako je methoxid litný, methoxid sodný, ethoxid sodný a *terc*-butoxid draselný; a amoniak jako je vodný amoniak nebo amoniak v methanolu.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty a lze tedy použít jakékoliv rozpouštědlo, které se běžně používá pro hydrolýzy. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou ethery a nejpreferovanější je dioxan.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a katalyzátoru a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, aby se potlačil průběh vedlejších reakcí, zjistili jsme, že je vhodná teplota pro reakci 0 °C až 150 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 1 hodina až 10 hodin.

V případě, že chránící skupina pro amin je aralkyl nebo aralkyloxykarbonyl, odstraňuje se s výhodou tak, že se nechá

18.10.00

reagovat s redukčním činidlem v inertním rozpouštědle (s výhodou katalytickou redukcí za standardní teploty v přítomnosti katalyzátoru) nebo působením oxidačního činidla.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné omezení povahy rozpouštědla použitého pro katalytické odchránění, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je toluen, benzen a xylen; estery jako je methylacetát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; organické kyseliny jako je kyselina octová; a voda; a směsi uvedených rozpouštědel s vodou. Preferovány jsou alkoholy, ethery, organické kyseliny a voda, přičemž nejpreferovanější jsou alkoholy a organické kyseliny.

Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy katalyzátoru, který se používá pro odchránění katalytickou redukcí a lze tedy stejně dobře použít jakýkoliv takový katalyzátor, který se běžně používá do reakcí tohoto typu. Preferované příklady zahrnují palladium na uhlí, Raney-nikl, oxid platičitý, platinovou čerň, rhodium na oxidu hlinitém, chlorid trifenylfosfin-rhodia a palladium na síranu barnatém.

Ačkoliv neexistuje žádné konkrétní omezení tlaku, reakce se s výhodou provádí při jedno až desetinásobku atmosférického tlaku.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou.

19.10.00

Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a katalyzátoru a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je 0 °C až 100 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 5 minut až 24 hodin.

Reakce při oxidativním odchránění se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: vodu obsahující organická rozpouštědla.

Příklady takových organických rozpouštědel zahrnují: halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; nitrily jako je acetonitril; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; ketony jako je aceton; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethyl--fosforyltriamid; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid a sulfolan. Preferovány jsou halogenované uhlovodíky, estery a sulfoxidy a nejpreferovanější jsou halogenovalé uhlovodíky a sulfoxidy.

Podobně neexistuje žádné zvláštní omezení povahy oxidačního činidla, které se používá do této reakce a lze stejně dobře použít jakékoliv oxidační činidlo, které se běžně používá při reakcích oxidačního odchránění. Preferované příklady zahrnují peroxysíran draselný, peroxysíran sodný, dusičnan amonnocerity (CAN) a 2,3-dichlor-5,6-dikyano-*p*-benzochinon (DDQ).

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a katalyzátoru a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně jsme zjistili, že obecně vhodná teplota pro reakci je 0 °C až 150 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 10 minut až 24 hodin.

Pokud je aminoskupina chráněna aralkylem, pak ji lze odchránit kyselinou.

Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy kyseliny použité pro reakci a lze stejně dobře použít jakoukoliv kyselinu obecně používanou pro reakce tohoto typu. Příklady zahrnují:

Brönstedovy kyseliny, například: anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá a kyselina fosforečná; a organické kyseliny jako kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina šťavelová, kyselina methansulfonová, kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina kafrsulfonová, kyselina trifluoroctová a kyselina trifluormethansulfonová;

Lewisovy kyseliny jako je chlorid zinečnatý, chlorid titaničitý, chlorid boritý, fluorid boritý a bromid boritý; a

kyselé iontově výměnné pryskyřice,

z nichž jsou preferovány anorganické nebo organické kyseliny a nejpreferovanější je kyselina chlorovodíková, kyselina octová nebo kyselina trifluoroctová.

První stupeň této reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel

zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; estery jako je methylacetát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou ethery, alkoholy a voda a nejpreferovanější je dioxan, tetrahydrofuran, ethanol a voda.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a katalyzátoru a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je -20 °C až teplota varu použitého rozpouštědla, s výhodou 0 °C až 100 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 48 hodin, s výhodou 30 minut až 20 hodin.

Pokud je aminoskupina chráněna alkenyloxykarbonylem, pak lze chránicí skupinu odstranit působením báze za stejných podmínek jako v případě aminoskupiny chráněné alifatickým acylem, aromatickým acylem, alkoxykarbonylem nebo Schiffovu bázi tvořící substituovanou methylenovou skupinou.

18.10.00

Aryloxykarbonyl lze snadno a při menším množství vedlejších reakcí odstranit za použití palladia a trifenylfosfinu nebo tetrakarbonylu niklu.

Pokud je hydroxylová skupina chráněna silylem, pak se silyl obvykle odštěpuje působením sloučeniny tvořící fluoridový ion jako je tetrabutylamonium-fluorid, kyselina fluorovodíková, kyselina fluorovodíková v pyridinu nebo fluorid draselný; nebo působením anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina chloristá nebo kyselina fosforečná nebo organické kyseliny jako kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina šťavelová, kyselina methansulfonová, kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina kafrsulfonová, kyselina trifluoroctová a kyselina trifluormethansulfonová.

Reakci využívající fluoridový anion lze urychlit přidáním organické kyseliny jako je kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina propionová.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu nitrily jako je acetonitril a isobutyronitril, organické kyseliny jako je kyselina octová; voda; a jakékoliv směsi dvou nebo více z uvedených rozpouštědel.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a katalyzátoru a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že je vhodná teplota pro reakci 0 °C až 100 °C,

s výhodou 10 °C až 50 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 1 hodina až 24 hodin.

Pokud je hydroxylová skupina chráněna aralkylem nebo aralkyloxykarbonylem odstraňuje se chránicí skupina s výhodou tak, že se nechá reagovat s redukčním činidlem v inertním rozpouštědle (s výhodou katalytickou redukcí za standardní teploty v přítomnosti katalyzátoru) nebo působením oxidačního činidla.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je toluen, benzen a xylen; estery jako je ethylacetát a propylacetát; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid, *N*-methyl-2-pyrrolidon a hexamethylfosforyltriamid; organické kyseliny jako je kyselina mravenčí a kyselina octová; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více uvedených rozpouštědel. Preferovány jsou alkoholy, přičemž nejpreferovanější je methanol.

Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy katalyzátoru, který se používá pro odchránění katalytickou redukcí a lze tedy stejně dobře použít jakýkoliv takový katalyzátor, který se běžně používá do reakcí tohoto typu. Příklady vhodných

18.10.00

katalyzátorů zahrnují palladium na uhlí, palladiovou čerň, Raney-nikl, oxid platičitý, platinovou čerň, rhodium na oxidu hlinitém, chlorid trifenylfosfin-rhodia a palladium na síranu barnatém, přičemž preferováno je palladium na uhlí.

Ačkoliv neexistuje žádné konkrétní omezení tlaku, reakce se s výhodou provádí při jedno až desetinásobku atmosférického tlaku.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je 0 °C až 100 °C, s výhodou 20 °C až 70 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 5 minut až 24 hodin.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: vodu obsahující organická rozpouštědla.

Příklady takových organických rozpouštědel zahrnují: ketony jako je aceton, halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan a chlorid uhličitý; nitrily jako je acetonitril; ethery jako je diethylether, tetrahydrofuran a dioxan; amidy jako je dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethyl-fosforyltriamid; a sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid.

Podobně neexistuje žádné zvláštní omezení povahy oxidačního činidla, které se používá do této reakce a lze stejně dobře použít jakékoliv oxidační činidlo, které se běžně

18.10.00

používá při reakcích oxidačního odchránění. Preferované příklady zahrnují peroxysíran draselný, peroxysíran sodný, dusičnan amonnoceritý (CAN) a 2,3-dichlor-5,6-dikyano-*p*-benzochinon (DDQ).

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách, katalyzátoru nebo činidle. Nicméně jsme zjistili, že obecně vhodná teplota pro reakci je 0 °C až 150 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 10 minut až 24 hodin.

Odchránění lze také provést reakcí s alkalickým kovem jako je kovové lithium nebo kovový sodík, a to při relativně nízkých teplotách, například -78 °C až 0 °C ve vodném amoniaku nebo v alkoholu jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykolglycerin, oktanol, cyklohexanol nebo methylcellosolv.

Chránicí skupinu lze také odstranit za použití chloridu hlinitého s jodidem sodným nebo alkylsilylhalogenidu jako je trimethylsilyljodid v rozpouštědle.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan nebo chlorid uhličitý; nitrily jako je acetonitril; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

19.10.00

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách, katalyzátoru nebo činidle. Nicméně jsme zjistili, že obecně vhodná teplota pro reakci je 0 °C až 50 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 5 minut až 72 hodin.

V případě, že reakční substrát obsahuje atom síry, pak se s výhodou používá chlorid hlinitý - jodid sodný.

V případě, že je hydroxylová skupina chráněna alifatickým acylem, aromatickým acylem nebo alkoxykarbonyl, pak se chránicí skupina odstraňuje působením báze v rozpouštědle.

Neexistuje žádné omezení povahy báze použité do této reakce a lze použít jakoukoliv bázi používanou v reakcích tohoto typu za předpokladu, že nepříznivě neovlivní ostatní části molekuly. Preferované příklady zahrnují: uhličitany alkalických kovů jako je uhličitan litný, uhličitan sodný a uhličitan draselný; hydrogenuhličitany alkalických kovů jako je hydrogenuhličitan litný, hydrogenuhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan draselný; hydroxidy alkalických kovů jako je hydroxid litný, hydroxid sodný a hydroxid draselný; alkoxidy kovů jako je methoxid litný, methoxid sodný, ethoxid sodný a *terc*-butoxid draselný; a amoniak jako je vodný amoniak a koncentrovaný amoniak v methanolu, přičemž hydroxidy alkalických kovů, alkoxidy kovů a amoniaky jsou preferovány a nejpreferovanější jsou hydroxidy alkalických kovů a alkoxidy kovů.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na

18.10.00

reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty a lze tedy použít jakékoliv rozpouštědlo, které se běžně používá pro hydrolýzy. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, aby se potlačil průběh vedlejších reakcí, zjistili jsme, že je vhodná teplota pro reakci -20 °C až 150 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 1 hodina až 10 hodin.

V případě, že je hydroxylová skupina chráněna alkoxymethylem, tetrahydropyranylem, tetrahydrothiopyranylem, tetrahydrofuranylem, tetrahydrothiofuranylem nebo substituovaným ethylem, pak se odchránění obvykle provádí působením kyseliny v rozpouštědle.

Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy kyseliny použité pro reakci a lze stejně dobře použít jakoukoliv kyselinu obecně používanou pro reakce tohoto typu. Normálně se používají Brönstedovy kyseliny, například chlorovodík, anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina dusičná a organické kyseliny jako kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina methansulfonová a kyselina *p*-toluensulfonová; a Lewisovy kyseliny jako je fluorid boritý.

18.10.00

Také lze použít silně kyselou iontově výměnnou pryskyřici jako je Dowex 50W.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan, dichlorethan, chlorid uhličitý, chlorbenzen a dichlorbenzen; estery jako je methylformiát, ethylacetát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; ketony jako je aceton, methylethylketon, methylisobutylketon, isoforon a cyklohexanon; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou ethery, z nichž je nejpreferovanější tetrahydrofuran, nebo alkoholy, z nichž je nejpreferovanější methanol.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je -10 °C až 200 °C, s výhodou 0 °C až 150 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak

18.10.00

obvykle postačuje doba 5 minut až 48 hodin, s výhodou 30 minut až 10 hodin.

Pokud je hydroxylová skupina chráněna alkenyloxykarbonylem, pak lze chránicí skupinu odstranit působením báze za stejných podmínek jako v případě hydroxylové skupiny chráněné alifatickým acylem, aromatickým acylem, nebo alkoxykarbonylem.

Zejména pokud je chránicí skupina allyloxykarbonyl, pak je odstranění snazší a s menším množstvím vedlejších reakcí při použití palladia a trifenylfosfinu nebo bis(methyldifenylfosfin)(1,5-cyklooktadien)iridium(I)-hexafluorofosfátu.

Pokud je karboxylová skupina chráněna nižším alkylem nebo nižším alkylem substituovaným 1 až 3 aryly, které jsou případně substituovány nižším alkylem, nižším alkoxylem, nitroskupinou, halogenem nebo kyanoskupinou, odchránění se provádí působením báze za stejných podmínek jako v případě hydroxylové skupiny chráněné alifatickým acylem, aromatickým acylem, nebo alkoxykarbonylem.

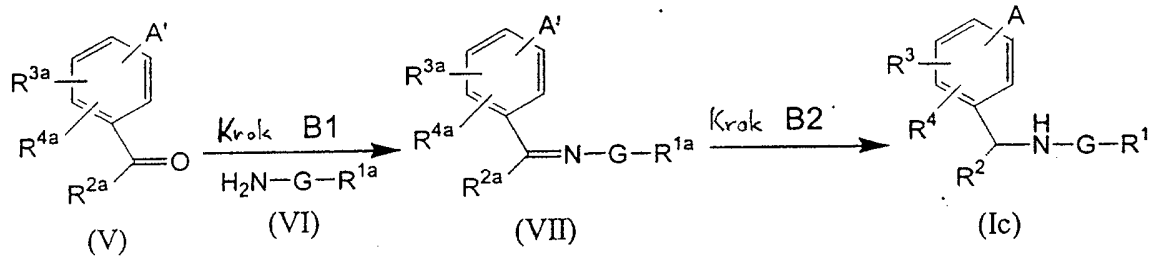
Odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu se provádí v jakémkoliv požadovaném pořadí.

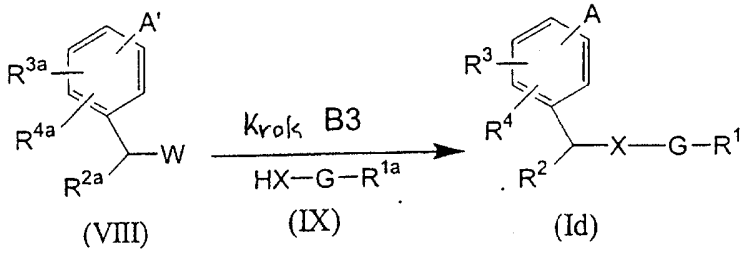
Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce I získává z reakční směsi běžným způsobem. Lze ji získat například neutralizací reakční směsi, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Takto získanou výslednou sloučeninu lze čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

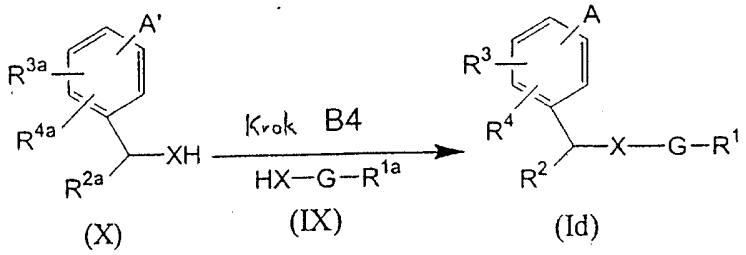
18.10.00

Způsob B

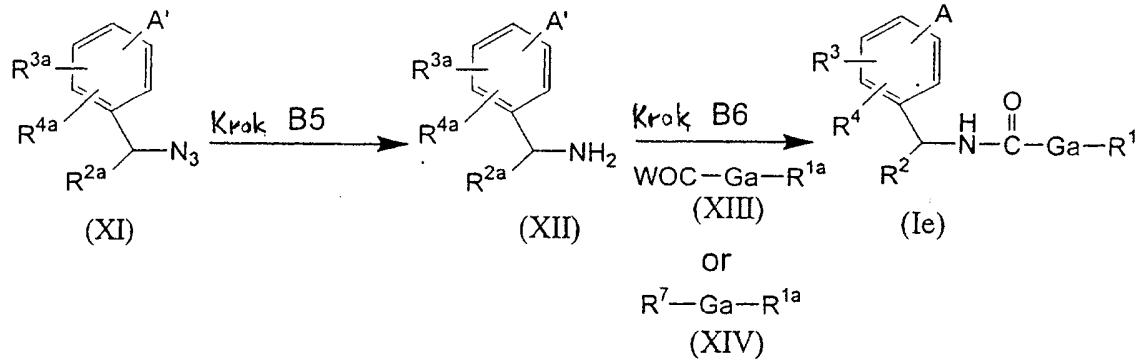
V tomto postupu se připravují sloučenina obecného vzorce Ic, což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje skupinu -CH- a E představuje skupinu -NH-, sloučenina obecného vzorce Id, což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje skupinu -CH- a E představuje atom kyslíku nebo atom síry, sloučenina obecného vzorce Ie, což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje skupinu -CH-, E představuje skupinu -NH- a G představuje skupinu $-CO-G_a-$ (kde G_a představuje jednoduchou vazbu nebo C_1 až C_5 alkylen), sloučenina obecného vzorce If, což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje skupinu obsahující uhlík a E představuje skupinu =N-O- a sloučenina obecného vzorce Ig, což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje skupinu -CH- a E představuje skupinu -CO-.

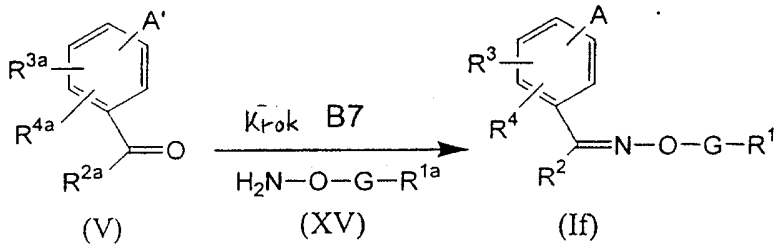


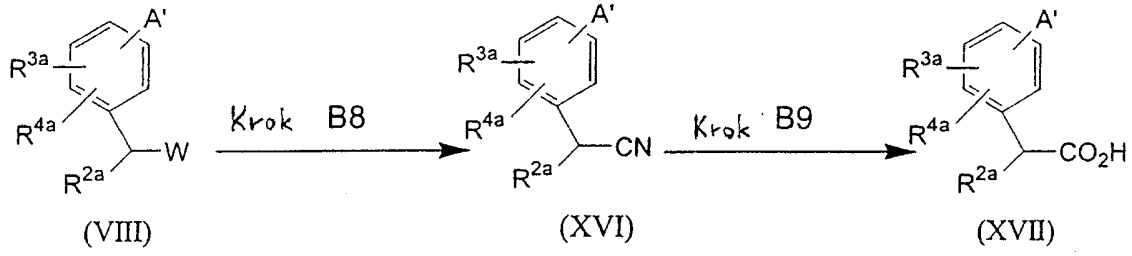


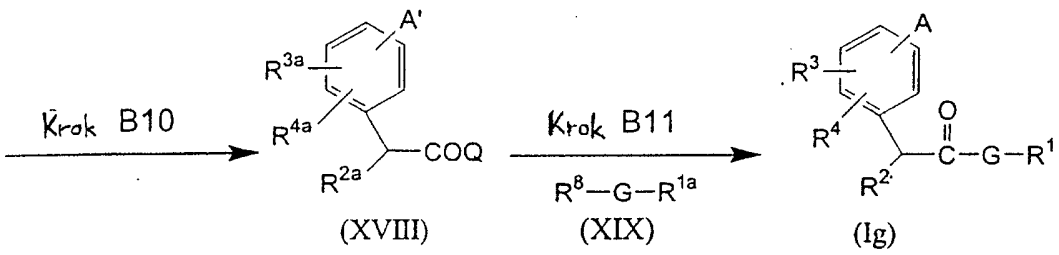


18.10.00


Krok B5
Krok B6
WOC—Ga—R1a
(XI)
(XII)
(XIII)
(Ie)
or
R7—Ga—R1a
(XIV)


Krok B7
H2N—O—G—R1a
(V)
(XV)
(If)


Krok B8
Krok B9
(VIII)
(XVI)
(XVII)


Krok B10
Krok B11
R8—G—R1a
(XVIII)
(XIX)
(Ig)

18.10.00

V uvedených vzorcích:

R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4, R^{4a}, A, G, G_a a Q mají stejný význam jak již bylo uvedeno výše;

R^7 představuje formyl, karboxyl nebo nižší alkoxykarbonyl;

R^8 představuje atom kovu jako je lithium, hořčík, zinek, kadmium, cín nebo cer;

A' má stejný význam jako definice A s tím rozdílem, že aminoskupina a/nebo hydroxylová skupina obsažená jako substituent v definici A je případně chráněna;

X představuje atom kyslíku nebo atom síry; a

W představuje halogen.

Krok B1

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce VII připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI nebo s její solí vzniklou přídavkem kyseliny (například sůl minerální kyseliny jako je hydrochlorid, dusičnan nebo síran) v inertním rozpouštědle. To se provádí například kondenzací sloučenin za zahřívání v přítomnosti organické sulfonové kyseliny jako je kyselina *p*-toluensulfonová nebo kondenzací sloučenin v přítomnosti Lewisovy kyseliny jako je chlorid titaničitý nebo kyselé iontově výměnné pryskyřice.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; estery jako je methylacetát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako je diethylether,

18.10.00

diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou hydrogenované uhlovodíky, z nichž je nejpreferovanější dichlormethan.

V případě, že sloučenina obecného vzorce VI je sůl vzniklá přídavkem kyseliny pak se reakce provádí pomocí báze.

Příklady vhodných bází zahrnují: uhličitany alkalických kovů jako je uhličitan litný, uhličitan sodný a uhličitan draselný; hydrogenuhličitany alkalických kovů jako je hydrogenuhličitan litný, hydrogenuhličitan sodný a hydrogenuhličitan draselný; hydridy alkalických kovů jako je hydrid litný, hydrid sodný a hydrid draselný; hydroxidy alkalických kovů jako je hydroxid litný, hydroxid sodný a hydroxid draselný; alkoxidy kovů jako je methoxid litný, methoxid sodný, ethoxid sodný a *terc*-butoxid draselný; a organické aminy jako je triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, *N*-methylmorfolin, pyridin, 4-(*N*,*N*-dimethylamino)pyridin, *N*,*N*-dimethylanilin, *N*,*N*-diethylanilin, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]nona-5-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO), 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-7-undecen (DBU), z nichž jsou preferovány organické aminy a nejpreferovanější je triethylamin.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin

18.10.00

a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; kyselinu octovou; estery jako je methylacetát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou halogenované uhlovodíky, z nichž je nejpreferovanější dichlormethan.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je -20 °C až 200 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 48 hodin, s výhodou 1 hodina až 30 hodin. Kondenzace v přítomnosti Lewisovy kyseliny se s výhodou provádí při teplotě 10 °C až 40 °C zatímco kondenzace při zahřívání v přítomnosti organické sulfonové kyseliny se s výhodou provádí při teplotě 50 °C až 150 °C.

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce VII získává z reakční směsi běžným způsobem. Konkrétněji lze výslednou sloučeninu získat například neutralizací reakční směsi, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického

18.10.00

rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Takto získanou výslednou sloučeninu lze čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok B2

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Ic připravuje tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce VII v inertním rozpouštědle a případně se odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu v R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; estery jako je methylacetát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid. a hexamethylfosforyltriamid; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou estery,

18.10.00

alkoholy a ethery, přičemž kyselina octová, ethanol a tetrahydrofuran jsou nejpreferovanější.

Příklady redukčních činidel, které lze použít pro tuto reakci zahrnují tetrahydroboritany alkalických kovů jako je tetrahydroboritan sodný, tetrahydroboritan litný a kyanohydroboritan sodný; sloučeniny typu hydridu hliníku jako je diisobutylhydridohlinitan, tetrahydridohlinitan litný a triethoxyhydridohlinitan litný; Raney-nikl; a bór. Z nich jsou preferovány tetrahydroboritany alkalických kovů a nejpreferovanější je kyanohydroboritan sodný.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je -20 °C až 150 °C, s výhodou 10 °C až 80 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 24 hodin, s výhodou 30 minut až 16 hodin.

Případné odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A' se provádí stejným postupem jako při odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu v kroku A1 způsobu A.

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce Ic získává z reakční směsi běžným způsobem. Konkrétněji lze výslednou sloučeninu získat například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým

19.10.00

síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok B3

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Id připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII s bází v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) inertního rozpouštědla a tato reakční směs se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IX a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu v R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'.

Příklady bází, které lze pro tuto reakci použít zahrnují báze použité v kroku B1 způsobu B, z nichž jsou preferovány hydridy alkalických kovů a nejpreferovanější je hydrid sodný.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; amidy jako je dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou amidy, přičemž dimethylformamid je nejpreferovanější.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou.

18.10.00

Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci se sloučeninou obecného vzorce VIII je -50 °C až 200 °C, s výhodou 0 °C až 120 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce se sloučeninou obecného vzorce VIII probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 24 hodin, s výhodou 1 hodina až 10 hodin.

Teplota pro následnou reakci se sloučeninou obecného vzorce IX je obvykle -20 °C až 200 °C, s výhodou 0 °C až 150 °C. Doba pro následnou reakci se sloučeninou obecného vzorce IX je obvykle 15 minut až 48 hodin, s výhodou 30 minut až 24 hodin.

Případné odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A' se provádí stejným postupem jako při odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu v kroku A1 způsobu A.

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce Id získává z reakční směsi běžným způsobem. Konkrétněji lze výslednou sloučeninu získat například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo

18.10.00

přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok B4

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Id připravuje alternativním postupem tak, že se skupina obsahující -XH- ve sloučenině obecného vzorce X převede na odstupující skupinu Q v přítomnosti nebo bez přítomnosti Lewisovy kyseliny v inertním rozpouštědle tak a nechá se reagovat se sloučeninou obecného vzorce IX a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu v R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'.

Příklady činidel pro tvorbu odstupující skupiny Q zahrnují: halogenační činidla, například, sulfonylhalogenidy jako je methansulfonylchlorid a *p*-toluensulfonylchlorid, thionylhalogenidy jako je thionylchlorid, thionylbromid a thionyljodid, sulfurylhalogenidy jako je sulfurylchlorid, sulfurylbromid a sulfuryljodid, halogenidy fosforité jako je chlorid fosforitý, bromid fosforitý a jodid fosforitý, halogenidy fosforečné jako je chlorid fosforečný, bromid fosforečný a jodid fosforečný, oxyhalogenidy fosfořečné jako je oxychlorid fosforečný, oxybromid fosforečný a oxyjodid fosforečný; a činidla na bázi rhenia jako je methyltrioxorhenium(VII), z nichž jsou preferována činidla na bázi rhenia.

Příklady Lewisovy kyseliny, kterou lze použít pro tuto reakci zahrnují: halogenidy zinku jako je chlorid zinečnatý a jodid zinečnatý, halogenidy cínu jako je chlorid cíničitý, halogenidy bóru jako je chlorid boritý, fluorid boritý a bromid boritý, z nichž jsou preferovány halogenidy zinku (zejména jodid zinečnatý).

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný

18.10.00

nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; ketony jako je aceton; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid; a sulfolan. Preferovány jsou aromatické uhlovodíky (zejména benzen).

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je -20 °C až 100 °C, s výhodou 0 °C až 50 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 150 hodin, s výhodou 30 minut až 100 hodin.

Případné odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A' se provádí stejným postupem jako při odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu v kroku A1 způsobu A.

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce Id získává z reakční směsi běžným způsobem. Například lze výslednou sloučeninu získat neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je

18.10.00

ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok B5

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XII připravuje redukcí sloučeniny obecného vzorce XI pomocí redukčního činidla jako je trifenylfosfin v inertním rozpouštědle.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují inertní rozpouštědla podobná rozpouštědlům použitým v kroku B1 způsobu B. Z nich je preferována směs vody s etherem a nejpreferovanější je voda.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je 20 °C až 150 °C, s výhodou 50 °C až 100 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 24 hodin, s výhodou 1 hodina až 12 hodin.

18.10.00

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce XII získává z reakční směsi běžným způsobem. Například lze výslednou sloučeninu získat neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok B6

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Ie připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XII nebo její sůl vzniklá přídavkem kyseliny se sloučeninou obecného vzorce XIII v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) báze a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu v R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'.

Reakce se sloučeninou obecného vzorce XIII se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; estery jako je methylacetát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako je

18.10.00

diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; nitrily jako je acetonitril; a voda; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou nitrily.

Báze použité v kroku B1 způsobu B lze použít i pro tuto reakci, přičemž preferovány jsou organické aminy a nejpreferovanější je triethylamin.

Reakce se sloučeninou obecného vzorce XIII se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je -20 °C až 150 °C, s výhodou 0 °C až 100 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 24 hodin, s výhodou 30 minut až 16 hodin.

Sloučeninu obecného vzorce Ie lze připravit alternativní reakcí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XII nebo její sůl vzniklá přídavkem kyseliny se sloučeninou obecného vzorce XIV.

Pokud R^7 ve sloučenině obecného vzorce XIV představuje formyl, sloučenina obecného vzorce XIV se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny v inertním rozpouštědle.

Reakce se sloučeninou obecného vzorce XIII se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné

18.10.00

zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; kyseliny jako je kyselina octová a kyselina propionová; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid; sulfolan; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou ethery a nejpreferovanější je tetrahydrofuran.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je 0 °C až 200 °C, s výhodou 10 °C až 120 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 1 hodiny až 50 hodin, s výhodou 5 hodin až 24 hodin.

V případě, že R^7 ve sloučenině obecného vzorce XIV představuje karboxyl pak se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIV nebo její reaktivní derivát (halogenid kyseliny, aktivní ester nebo anhydrid nebo směsné kyseliny) se

19.10.00

sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny.

Způsob s halogenidem kyseliny se provádí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIV s halogenačním činidlem (například oxalylchloridem, thionylchloridem, thionylbromidem, monochloridem kyseliny šťavelové, dichloridem kyseliny šťavelové, oxychloridem fosforečným, chloridem fosforitým, chloridem fosforečným), čímž se připraví příslušný halogenid kyseliny a ten se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) báze.

Příklady bází, které lze pro tuto reakci použít zahrnují báze použité v kroku B1 způsobu B, z nichž jsou preferovány organické aminy a nejpreferovanější je pyridin.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je chloroform, dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; ketony jako je aceton; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid; a sulfolan. Preferovány jsou halogenované uhlovodíky, ethery a amidy a nejpreferovanější jsou dichlormethan, chloroform, tetrahydrofuran a dimethylformamid.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou.

18.10.00

Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota je -20 °C až 150 °C pro reakci halogenačního činidla se sloučeninou obecného vzorce XIV a reakci halogenidu výsledné kyseliny se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny, nebo -10 °C až 100 °C pro reakci halogenačního činidla se sloučeninou obecného vzorce XIV nebo -20 °C až 100 °C pro reakci výsledného halogenidu kyseliny se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 30 minut až 80 hodin, s výhodou 1 hodina až 48 hodin pro reakci halogenačního činidla se sloučeninou obecného vzorce XIV a reakci výsledného halogenidu kyseliny se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny.

Způsob s aktivním esterem se provádí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIV s činidlem aktivujícím ester v inertním rozpouštědle, čímž vznikne aktivní ester a ten se pak nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) báze.

Příklady činidel aktivujících ester, které lze použít pro tuto reakci zahrnují *N*-hydroxylové sloučeniny jako je *N*-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol a *N*-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboxyimid; disulfidové sloučeniny jako je dipyridyldisulfid; karbodiimidy jako je dicyklohexylkarbodiimid; karbonyldiimidazol; a trifenylfosfin. Aktivní esterifikace se s výhodou provádí v přítomnosti takového kondenzačního činidla.

18.10.00

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; ketony jako je aceton; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid; a sulfolan. Preferovány jsou ethery a amidy a nejpreferovanější jsou dioxan, tetrahydrofuran a dimethylformamid.

Pro tuto reakci lze použít například ty báze, které se používají pro způsob s halogenidem kyseliny.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota je -70 °C až 150 °C, s výhodou -10 °C až 100 °C pro aktivní esterifikaci a -20 °C až 100 °C, s výhodou 0 °C až 50 °C pro reakci aktivního esteru se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 30 minut až 80 hodin, s výhodou 1 hodina až 48 hodin pro aktivní esterifikaci a reakci aktivního esteru se sloučeninou

18.10.00

obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny.

Způsob se směsným anhydridem se provádí tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIV s činidlem tvořícím směsný anhydrid v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti báze (s výhodou v přítomnosti) a pak se nechá výsledný směsný anhydrid kyseliny reagovat se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny.

Pro tuto reakci lze použít stejné báze jako pro způsob s halogenidem kyseliny, přičemž preferovány jsou organické aminy a nejpreferovanější je pyridin.

Příklady činidel tvořících směsné anhydridy, které lze použít pro tuto reakci zahrnují: nižší alkylhalogenkarbonáty, jako je ethyl chlorkarbonát a isobutyl chlorkarbonát, nižší alkanoylhalogenidy jako je pivaloylchlorid a di(nižší alkyl) nebo diarylkyanofosfáty jako je diethylkyanofosfonát a difenylkyanofosfonát z nichž jsou preferovány di(nižší alkyl) nebo diarylkyanofosfáty a nejpreferovanější je diethylkyanofosfonát.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; ketony jako je aceton; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid; a sulfolan. Preferovány jsou ethery a

18.10.00

amidy a nejpreferovanější jsou tetrahydrofuran a dimethylformamid.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota je -50 °C až 100 °C, s výhodou 0 °C až 60 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 30 minut až 72 hodin, s výhodou 1 hodina až 24 hodin.

Reakce směsného anhydridu se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny se provádí v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) báze. Pro tuto reakci lze použít stejnou bázi a inertní rozpouštědlo jako pro přípravu směsného anhydridu.

Reakce směsného anhydridu se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota je -30 °C až 100 °C, s výhodou 0 °C až 80 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 5 minut až 24 hodin, s výhodou 30 minut až 16 hodin.

V případě, že se v popisované reakci použije kyselina di(nižší alkyl)kyanofosforečná nebo kyselina diarylkyano-

18.10.00

fosforečná, pak lze také nechat reagovat sloučeninu obecného vzorce XII přímo se sloučeninou obecného vzorce XIV v přítomnosti báze.

Pokud R^7 ve sloučenině obecného vzorce XIV představuje nižší alkoxykarbonyl, pak lze nechat sloučeninu obecného vzorce XIV reagovat se sloučeninou obecného vzorce XII nebo její solí vzniklou přídavkem kyseliny v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou bez přítomnosti) inertního rozpouštědla v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou bez přítomnosti) báze.

Báze použité v kroku B1 způsobu B lze použít i pro reakci sloučeniny obecného vzorce XII nebo její soli vzniklé přídavkem kyseliny se sloučeninou obecného vzorce XIV, přičemž preferovány jsou organické aminy a nejpreferovanější je pyridin.

Reakce sloučeniny obecného vzorce XII nebo její soli vzniklé přídavkem kyseliny se sloučeninou obecného vzorce XIV se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; a směsi jakýchkoliv dvou nebo více z těchto rozpouštědel. Preferovány jsou ethery a amidy přičemž

16.10.00

nejpreferovanější jsou tetrahydrofuran, dioxan a dimethylformamid.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je 0 °C až 200 °C, s výhodou 50 °C až 150 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 1 hodina až 50 hodin, s výhodou 5 hodin až 24 hodin.

Případné odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A' se provádí stejným postupem jako v kroku A1 způsobu A.

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce Ie získává z reakční směsi běžným způsobem, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok B7

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce If připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce V se

18.10.00

sloučeninou obecného vzorce XV nebo její sůl vzniklá přidáním kyseliny (například minerální kyseliny jako je hydrochlorid, dusičnan nebo síran) v inertním rozpouštědle a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'. Reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce XV se provádí, například, kondenzací za zahřívání při použití katalyzátoru, organické sulfonové kyseliny jako je kyselina *p*-toluensulfonová, nebo kondenzací za použití Lewisovy kyseliny jako je chlorid titaničitý. Reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce XV se provádí stejným způsobem jako v kroku B1 způsobu B, zatímco odchránění chráněné aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A' lze provést stejným způsobem jako v kroku A1 způsobu A.

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce If získává z reakční směsi běžným způsobem, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok B8

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XVI připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII s kyanidem alkalického kovu v inertním rozpouštědle.

18.10.00

Příklady kyanidu alkalického kovu, který lze použít v této reakci, zahrnují kyanid litný, kyanid sodný a kyanid draselný.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; ketony jako je aceton; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid; a sulfolan, přičemž preferovány jsou ethery (s tím, že tetrahydrofuran je zvlášť preferovaný).

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je 0 °C až 200 °C, s výhodou 10 °C až 50 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 24 hodin, s výhodou 30 minut až 16 hodin.

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce XVI získává z reakční směsi běžným způsobem, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila

18.10.00

organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok B9

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XVII připravuje hydrolýzou sloučeniny obecného vzorce XVI kyselinou nebo bází v inertním rozpouštědle.

Hydrolýza kyselinou se provádí působením vodného roztoku minerální kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, vodného roztoku kyseliny sírové nebo vodného roztoku kyseliny dusičné po dobu 1 hodiny až 10 hodin (s výhodou 3 hodin až 7 hodin) za laboratorní teploty až 100 °C (s výhodou 50 °C až 100 °C).

Hydrolýza bází se provádí působením 1 ekvivalentu až 10 ekvivalentů (s výhodou 1 ekvivalentu až 5 ekvivalentů) hydroxidu alkalického kovu jako je hydroxid litný, hydroxid sodný nebo hydroxid draselný nebo hydroxid kovu alkalických zemin jako je hydroxid vápenatý nebo hydroxid barnatý v inertním rozpouštědle (s výhodou ve vodě, alkoholu jako je methanol nebo ethanol, etheru jako je tetrahydrofuran nebo dioxan nebo jejich směs) při teplotě 0 °C až 120 °C (s výhodou 20 °C až 100 °C) po dobu 30 minut až 48 hodin (s výhodou 1 hodiny až 24 hodin).

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce XVII získává z reakční směsi běžným způsobem, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a

18.10.00

podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok B10

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XVIII připravuje převedením karboxylové skupiny sloučeniny obecného vzorce XVII na skupinu -COQ v inertním rozpouštědle. Tento krok se provádí stejným způsobem jako při převedení skupiny -XH- sloučeniny obecného vzorce X na odstupující skupinu Q v kroku B4 způsobu B.

Krok B11

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Ig připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XVIII se sloučeninou obecného vzorce XIX v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti palladiového katalyzátoru a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'.

Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné zvláštní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je benzen, toluen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan, 1,2-dichlorethan a chlorid uhličitý; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; ketony jako

je aceton; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethylfosforyltriamid; sulfoxidy jako je dimethylsulfoxid; a sulfolan, přičemž preferovány jsou ethery (s tím, že tetrahydrofuran je zvlášť preferovaný).

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně, obecně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je -80 °C až 50 °C, s výhodou -50 °C až 0 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 24 hodin, s výhodou 30 minut až 12 hodin.

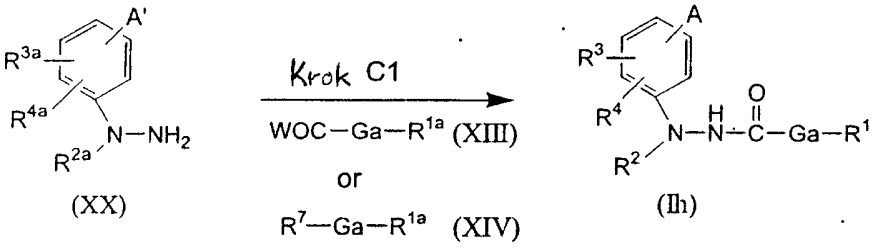
Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce Ig získává z reakční směsi běžným způsobem, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Způsob C

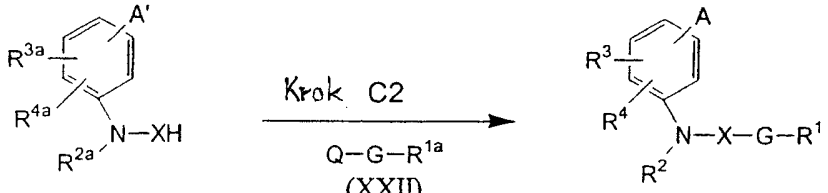
V tomto postupu se připravuje sloučenina obecného vzorce Ih, což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje atom dusíku, E představuje skupinu -NH- a G

18.10.00

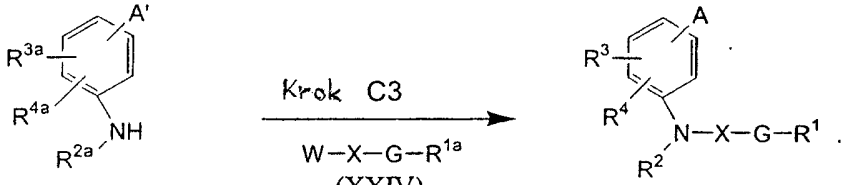
představuje skupinu -CO-G_a-, sloučenina obecného vzorce Ii, což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje atom dusíku a E představuje atom kyslíku nebo atom síry, sloučenina obecného vzorce Ij, což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje atom dusíku a E představuje skupinu -NH-, sloučenina obecného vzorce (Ija), což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje atom dusíku, E představuje skupinu -NH- a G představuje C_1 až C_6 alkylen a sloučenina obecného vzorce (Ik), což je sloučenina obecného vzorce I, ve kterém D představuje atom dusíku a E představuje skupinu -CO-.



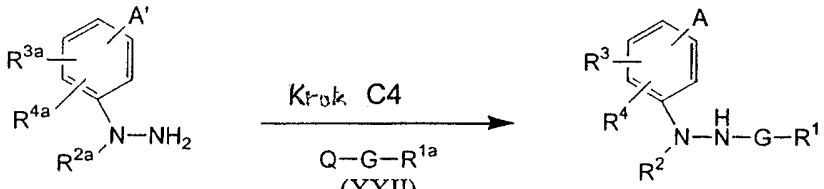
(XX) (Ih)



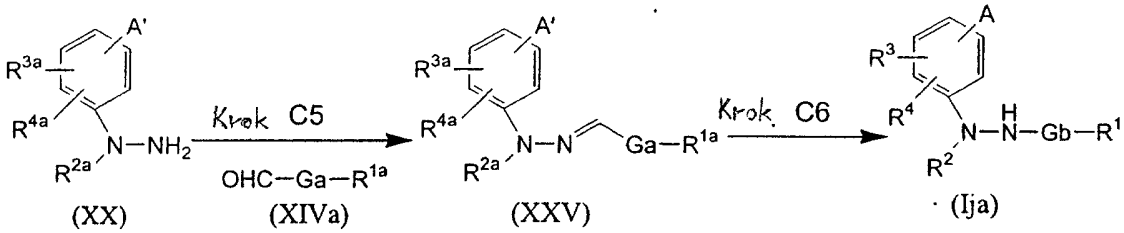
(XXI) (Ii)



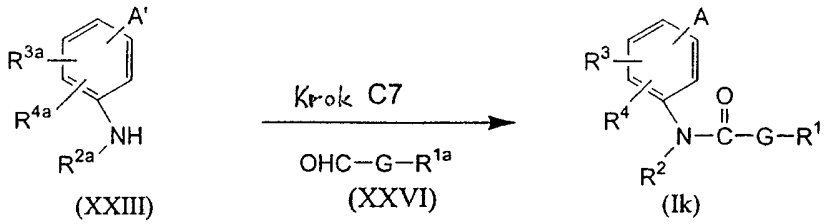
(XXIII) (Ii)



(XX) (Ij)



(XX) (XIVa) (XXV) (Ija)



(XXIII) (Ik)

13.10.00

V uvedených vzorcích:

R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4, R^{4a}, R^7, A, A', G, G_a, Q, X a W mají stejný význam jak již bylo uvedeno výše; a

G_b představuje C_1 až C_6 alkylen.

Krok C1

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Ih připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XX nebo její sůl vzniklá přidáním kyseliny (s výhodou hydrochlorid) se sloučeninou obecného vzorce XIII nebo XIV v inertním rozpouštědle a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'. Tento krok se provádí stejným způsobem jako v kroku B6 způsobu B.

Krok C2

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Ii připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXI se sloučeninou obecného vzorce XXIII v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) báze a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'. Tento krok se provádí stejným způsobem jako v kroku B4 způsobu B.

Krok C3

Tento krok je alternativní způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce Ii, která se připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXIII se sloučeninou obecného vzorce XXIV v inertním rozpouštědle v přítomnosti organické báze (s výhodou triethylaminu) a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'. Tento krok se provádí stejným způsobem jako v kroku B3 způsobu B.

13.10.00

Krok C4

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Ij připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XX se sloučeninou obecného vzorce XXII v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) báze a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'. Tento krok se provádí stejným způsobem jako v kroku A1 způsobu A.

Krok C5

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXV připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIVa se sloučeninou obecného vzorce XX nebo její solí vzniklou přidáním kyseliny (například sůl s minerální kyselinou jako je hydrochlorid, dusičnan nebo síran) v inertním rozpouštědle. Tato reakce se provádí, například, kondenzací za zahřívání při použití katalyzátoru, organické sulfonové kyseliny jako je kyselina *p*-toluensulfonová, nebo kondenzací za použití Lewisovy kyseliny jako je chlorid titaničitý. Tento krok se provádí stejným způsobem jako v kroku B1 způsobu B.

Krok C6

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Ija připravuje tak, že se sloučenina obecného vzorce XXV nechá reagovat s redukčním činidlem a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'. Tento krok se provádí stejným způsobem jako v kroku B2 způsobu B.

Sloučeninu obecného vzorce Ija lze také připravit tak, že se sloučenina obecného vzorce XXV podrobí katalytické redukci a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'.

18.10.00

Katalytická redukce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alifatické uhlovodíky jako je hexan, heptan, ligroin a petrolether; aromatické uhlovodíky jako je toluen, benzen a xylen; estery jako je methylacetát, ethylacetát, propylacetát, butylacetát a diethylkarbonát; ethery jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan a dimethylether diethylenglykolu; alkoholy jako je methanol, ethanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *terc*-butanol, isoamylalkohol, diethylenglykol, glycerin, oktanol, cyklohexanol a methylcelosolv; organické kyseliny jako je kyselina octová; a voda; a směsi uvedených rozpouštědel s vodou, přičemž preferovány jsou alkoholy, ethery, organické kyseliny a voda a nejpreferovanější jsou alkoholy a organické kyseliny.

Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy katalyzátoru, který se používá pro katalytickou redukci a lze tedy stejně dobře použít jakýkoliv takový katalyzátor, který se běžně používá do reakcí tohoto typu. Příklady vhodných katalyzátorů zahrnují palladium na uhlí, Raney-nikl, oxid platičitý, platinovou čerň, rhodium na oxidu hlinitém, chlorid trifenylfosfin-rhodia a palladium na síranu barnatém, přičemž preferováno je palladium na uhlí.

Ačkoliv neexistuje žádné konkrétní omezení tlaku, reakce se s výhodou provádí při jedno až desetinásobku atmosférického tlaku.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně jsme zjistili, že vhodná teplota pro

18.10.00

reakci je -20 °C až 150 °C, s výhodou 0 °C až 100 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 24 hodin, s výhodou 30 minut až 16 hodin.

Případné odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A' se provádí stejným způsobem jako v kroku A1 způsobu A.

Po ukončení reakce se výsledná sloučenina obecného vzorce Ija získává z reakční směsi běžným způsobem, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Krok C7

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce Ik připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXVI se sloučeninou obecného vzorce XXIII nebo její solí vzniklou přidáním kyseliny (například sůl s minerální kyselinou jako je hydrochlorid, dusičnan nebo síran) v inertním rozpouštědle a pak se případně odstraní chránicí skupina z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A'. Reakce sloučeniny obecného vzorce XXVI se sloučeninou obecného vzorce XXIII nebo její solí vzniklou přidáním kyseliny se provádí stejným způsobem jako v kroku B6 způsobu B v případě,

18.10.00

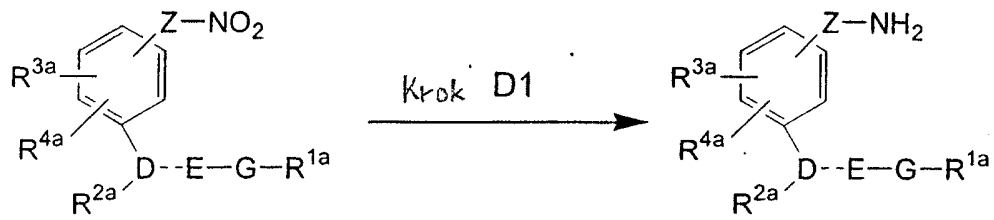
že R^7 ve sloučenině obecného vzorce XIV představuje formyl. Případné odstranění chránicí skupiny z aminoskupiny, hydroxylové skupiny a/nebo karboxylu R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a A' se provádí stejným způsobem jako v kroku A1 způsobu A.

Všechny výchozí látky obecných vzorců II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIV, XV, XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXIVa a XXVI jsou známy nebo je lze snadno připravit postupy, které jsou známé, nebo postupy, které jsou analogií známých postupů (například J. Org. Chem., **56**, 1445-1453 (1991), Organic Reaction, **5**, 301-330 (1949), atd.).

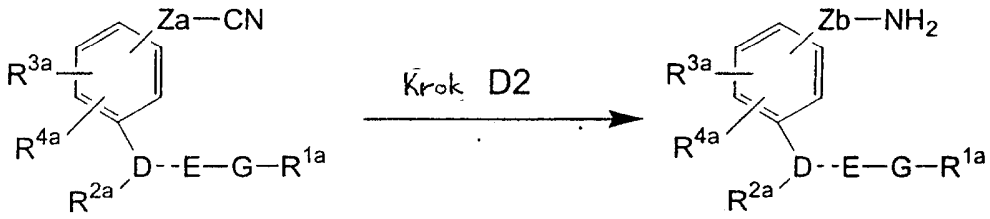
Všechny výchozí látky obecných vzorců II, V, VIII, X, XI, XX, XXI a XXIII lze také připravit postupem, který bude popsán dále.

Způsob D

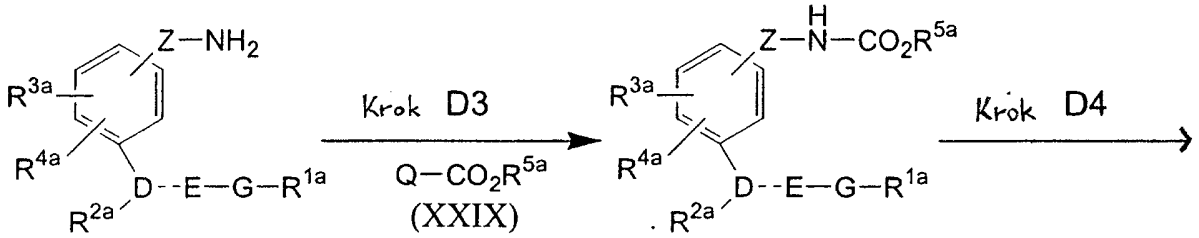
V tomto způsobu se připravuje sloučenina obecného vzorce II, sloučenina obecného vzorce IIa, což je sloučenina obecného vzorce II, ve kterém R^{5a} představuje atom vodíku, a sloučenina obecného vzorce IIb, což je sloučenina obecného vzorce II, ve kterém Z představuje C_1 až C_6 alkylen a R^{5a} představuje atom vodíku.



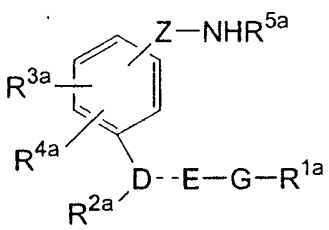
(XXVII) (IIa)



(XXVIII) (IIb)



(IIa) (XXX)



(II)

18.10.00

V uvedených vzorcích:

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, D, E, G, Z a Q mají stejný význam jak již bylo uvedeno výše;

Z_a představuje jednoduchou vazbu nebo C_1 až C_5 alkylen; a

Z_b představuje C_1 až C_6 alkylen.

Krok D1

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce IIa připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXVII s redukčním činidlem (s výhodou s tetrahydroboritanem sodným, kyanohydroboritanem sodným nebo tetrahydridohlinitanem litným) v inertním rozpouštědle (s výhodou v alkoholu nebo etheru) při teplotě -20 °C až 150 °C, s výhodou 10 °C až 80 °C po dobu 5 minut až 24 hodin, s výhodou 10 minut až 16 hodin.

Tento krok lze také provést způsobem využívajícím katalytické redukce, způsobem využívajícím zinek s kyselinou octovou, což je obecný způsob redukce pro nitroskupinu, způsobem využívajícím cín s alkoholem nebo způsobem využívajícím cín s kyselinou chlorovodíkovou.

Krok D2

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce IIb připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXVIII s redukčním činidlem (s výhodou se sloučeninou typu hydridu hliníku) v inertním rozpouštědle (s výhodou alkoholu nebo etheru). Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku D1 způsobu D.

Krok D3

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXX připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IIa se sloučeninou obecného vzorce XXIX v inertním rozpouštědle (s výhodou amidu) v přítomnosti báze (s výhodou hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo organického aminu).

18.10.00

Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku A1 způsobu A.

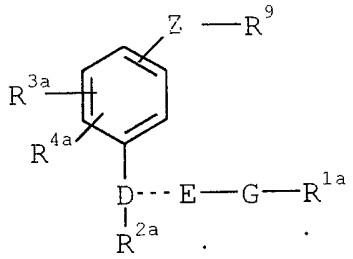
Krok D4

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce II připravuje tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce XXX v inertním rozpouštědle. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku D1 způsobu D.

Po ukončení reakce se každá výsledná sloučenina získává z reakční směsi běžnými způsoby, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Způsob E

Jedná se o způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XXXI:



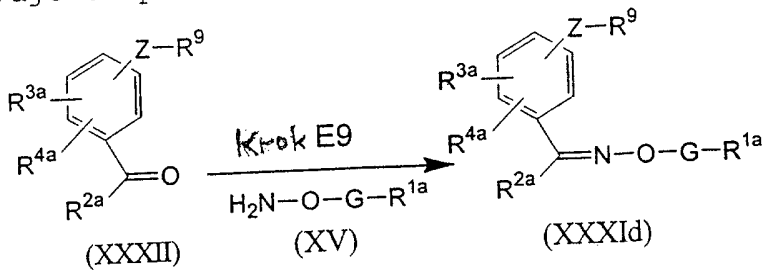
(XXXI)

(kde R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, D, E, G a Z mají stejný význam jak již bylo uvedeno výše; a R^9 představuje aminoskupinu,

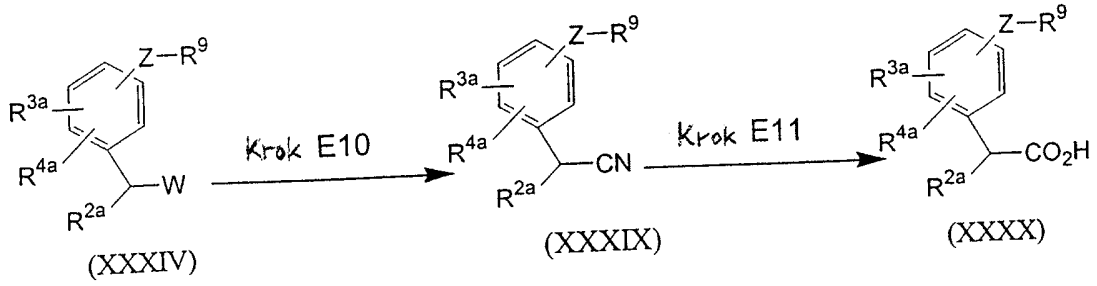
18.10.00

kyanoskupinu nebo nitroskupinu, která je případně chráněná) včetně sloučenin obecných vzorců XXVII, XXVIII a IIa.

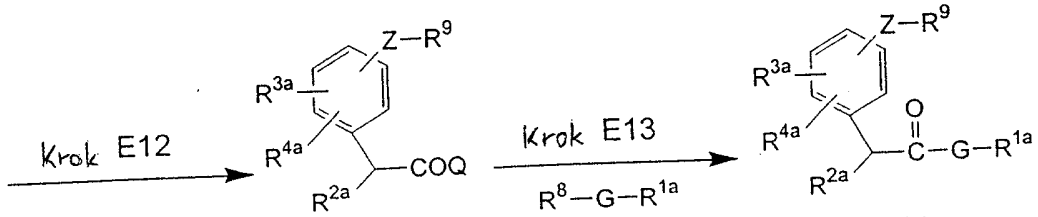
Konkrétněji se v tomto způsobu připravuje sloučenina obecného vzorce XXXIa, což je sloučenina obecného vzorce XXI, ve kterém D představuje skupinu -CH- a E představuje skupinu -NH-, sloučenina obecného vzorce XXXIb, což je sloučenina obecného vzorce XXXI, ve kterém D představuje skupinu -CH- a E představuje atom kyslíku nebo atom síry, sloučenina obecného vzorce XXXIc, což je sloučenina obecného vzorce XXXI, ve kterém D představuje skupinu -CH-, E představuje skupinu -NH- a G představuje skupinu $-CO-G_a-$, sloučenina obecného vzorce XXXId, což je sloučenina obecného vzorce XXXI, ve kterém D představuje atom uhlíku, E představuje skupinu =N-O- a sloučenina obecného vzorce XXXIe, což je sloučenina obecného vzorce XXXI, ve kterém D představuje skupinu -CH- a E představuje skupinu -CO-.



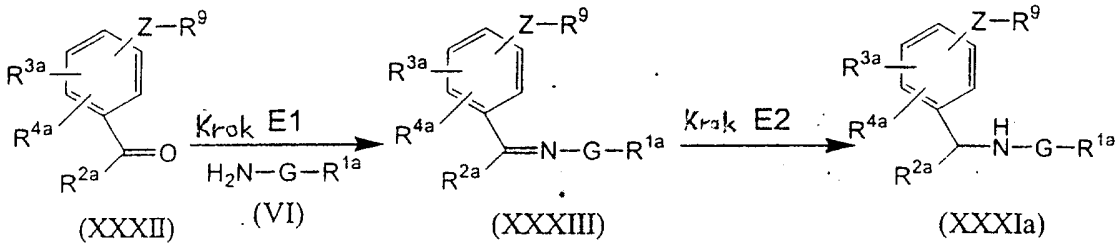
(XXXII) (XV) (XXXId)



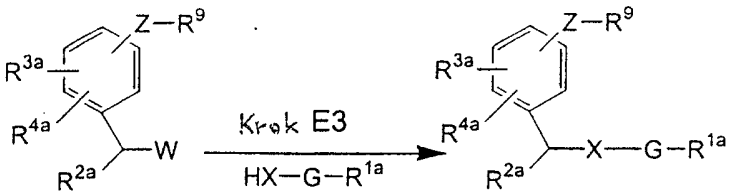
(XXXIV) (XXXIX) (XXXX)



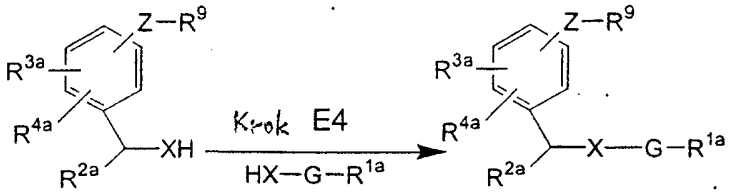
(XXXXI) (XIX) (XXXIe)



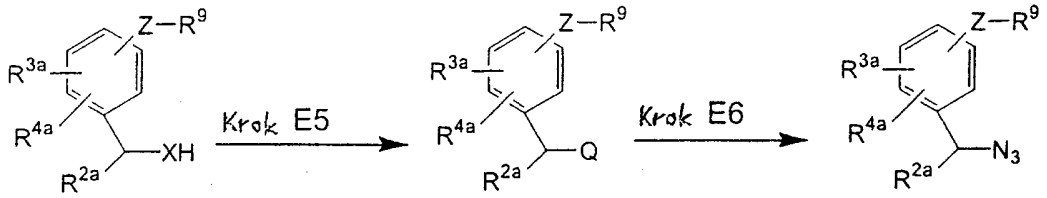
(XXXII) (XXXIII) (XXXIa)



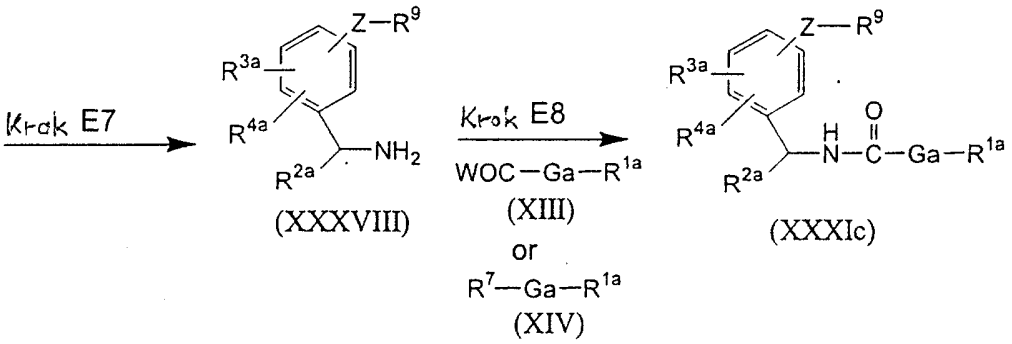
(XXXIV) (XXXIb)



(XXXV) (XXXIb)



(XXXV) (XXXVI) (XXXVII)



(XXXVIII) (XXXIc)

18.10.00

V tomto reakčním schématu:

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{7}, R^{8}, R^{9}, G, G_a, Q, X, W a Z mají stejný význam jak již bylo uvedeno výše.

Krok E1

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIII připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXII se sloučeninou obecného vzorce VI nebo její solí vzniklou přidáním kyseliny (například sůl s minerální kyselinou jako je hydrochlorid, dusičnan nebo síran) v inertním rozpouštědle. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B1 způsobu B.

Krok E2

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIa připravuje tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce XXXIII v inertním rozpouštědle. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B2 způsobu B.

Krok E3

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIb připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXIV s bází v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) v inertního rozpouštědla. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B3 způsobu B.

Krok E4

Tento krok je alternativním způsobem přípravy sloučeniny obecného vzorce XXXIb, která se připravuje tak, že se převede skupina -XH- obsažená ve sloučenině obecného vzorce XXXV na odstupující skupinu Q v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti Lewisovy kyseliny a pak se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IX. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B4 způsobu B.

18.10.00

Krok E5

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXVI připravuje tak, že se převede skupina -XH- obsažená ve sloučenině obecného vzorce XXXV na odstupující skupinu Q v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti báze. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B4 způsobu B pro převedení skupiny -XH- obsažené ve sloučenině obecného vzorce X na odstupující skupinu Q.

Krok E6

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXVII připravuje tak, že se převede sloučenina obecného vzorce XXXVI na odpovídající azid v inertním rozpouštědle. Reakce se normálně a s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla. Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy použitého rozpouštědla, za předpokladu, že nemá žádný nepříznivý vliv na reakci nebo použité reaktanty a alespoň do jisté míry rozpouští reaktanty. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: aromatické uhlovodíky jako je toluen, benzen a xylen; halogenované uhlovodíky jako je dichlormethan a chloroform; ethery jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a dimethoxyethan; amidy jako je formamid, dimethylformamid, dimethylacetamid a hexamethyylfosforyltriamid; a nitrily jako je acetonitril. Preferovány jsou amidy a nejpreferovanější je dimethylformamid.

Neexistuje žádné konkrétní omezení povahy činidla použitého v této reakci pro tvorbu azidu a lze tedy stejně dobře použít jakékoliv takové činidlo, které se běžně používá do reakcí tohoto typu. Příklady zahrnují deriváty diarylazidu fosforečného jako je difenylazid fosforečný, trialkylsilyl-azidy jako je trimethylsilylazid a triethylsilylazid a azidové soli alkalických kovů jako je azid sodný a azid draselný, z nichž jsou preferovány azidové soli alkalických kovů a nejpreferovanější je azid sodný.

18.10.00

Pro tuto reakci lze použít katalyzátor. Příklady zahrnují trialkylsilyltrifláty jako je trimethylsilyltriflát a triethylsilyltriflát a Lewisovy kyseliny jako je etherát fluoridu boritého, chlorid hlinitý a chlorid zinečnatý.

Reakce se provádí v širokém rozmezí teplot a přesná teplota není pro předkládaný vynález kritickou hodnotou. Preferovaná teplota pro reakci závisí na takových faktorech jako je povaha rozpouštědla a na použitých výchozích látkách nebo činidlech. Nicméně jsme zjistili, že vhodná teplota pro reakci je -20 °C až 100 °C, s výhodou 0 °C až 50 °C. Doba nutná pro reakci se také výrazně mění v závislosti na mnoha faktorech, zejména jako je reakční teplota a povaha použitých činidel a rozpouštědla. Nicméně, za předpokladu, že reakce probíhá za preferovaných podmínek, pak obvykle postačuje doba 15 minut až 50 hodin, s výhodou 30 minut až 12 hodin.

Krok E7

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXVIII připravuje redukcí sloučeniny obecného vzorce XXXVII pomocí redukčního činidla jako je trifenylfosfin v inertním rozpouštědle. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B5 způsobu B.

Krok E8

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIc připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXVIII se sloučeninou obecného vzorce XIII nebo XIV. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B6 způsobu B.

Krok E9

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXId připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXII se sloučeninou obecného vzorce XV nebo její solí vzniklou přidáním kyseliny (například sůl s minerální kyselinou jako je hydrochlorid, dusičnan nebo síran). Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B7 způsobu B.

Krok E10

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIX připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXIV s kyanidem alkalického kovu v inertním rozpouštědle. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B8 způsobu B.

Krok E11

V tomto kroku, který zahrnuje hydrolýzu sloučeniny obecného vzorce XXXIX kyselinou nebo bází v inertním rozpouštědle, se připravuje sloučenina obecného vzorce XXXX. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B9 způsobu B.

Krok E12

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXXI připravuje tak, že se převede karboxylová skupina sloučeniny obecného vzorce XXXX na skupinu -COQ v inertním rozpouštědle. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B10 způsobu B.

Krok E13

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIe připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXXI se sloučeninou obecného vzorce XIX v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti palladiového

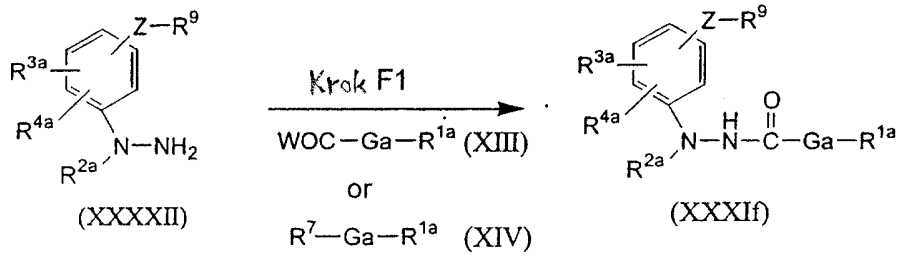
19.10.00

katalyzátoru. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B11 způsobu B.

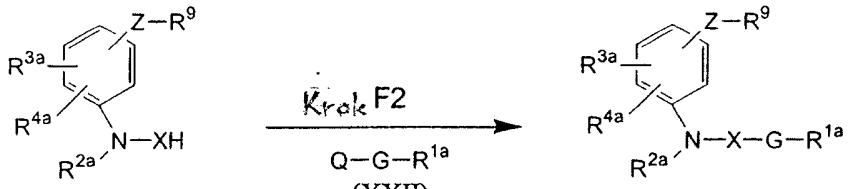
Po ukončení reakce se každá výsledná sloučenina získává z reakční směsi běžnými způsoby, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Způsob F

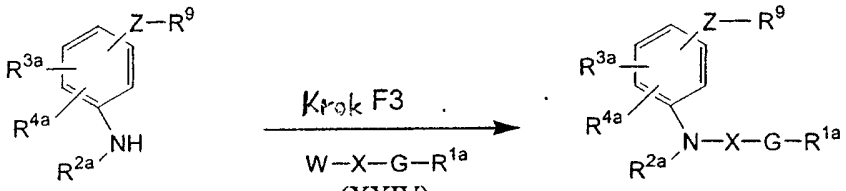
Jedná se o způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XXXIf, což je sloučenina obecného vzorce XXXI, ve kterém D představuje atom dusíku, E představuje skupinu -NH- a G představuje skupinu $-CO-G_a-$, sloučeniny obecného vzorce XXXIg, což je sloučenina obecného vzorce XXXI, ve kterém D představuje atom dusíku a E představuje atom kyslíku nebo atom síry, sloučeniny obecného vzorce XXXIh, což je sloučenina obecného vzorce XXXI, ve kterém D představuje atom dusíku a E představuje skupinu -NH-, sloučeniny obecného vzorce XXXIha, což je sloučenina obecného vzorce XXXI, ve kterém D představuje atom dusíku, E představuje skupinu -NH- a G představuje C_1 až C_6 alkylen a sloučeniny obecného vzorce XXXIi, což je sloučenina obecného vzorce XXXI, ve kterém D představuje atom dusíku a E představuje skupinu -CO-.



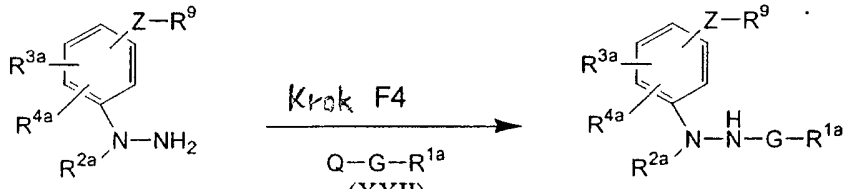
(XXXXII) (XXXIf)



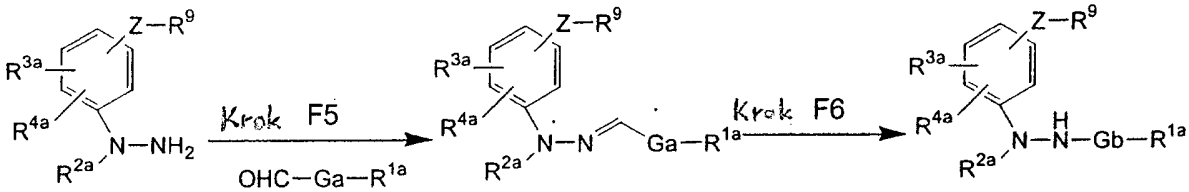
(XXXXIII) (XXXIg)



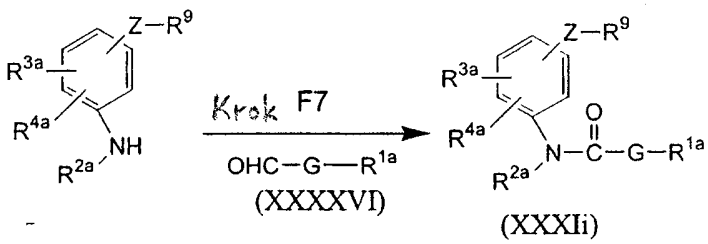
(XXXXIV) (XXXIg)



(XXXXII) (XXXIh)



(XXXXII) (XIVa) (XXXXV) (XXXIha)



(XXXIi)

V tomto reakčním schématu:

R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{7}, R^{9}, G, G_a, G_b, Q, X, W a Z mají stejný význam jak již bylo uvedeno výše.

Krok F1

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIf připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXXII nebo její sůl vzniklá přidáním kyseliny (s výhodou hydrochlorid) se sloučeninou obecného vzorce XIII nebo XIV v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) báze. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B6 způsobu B.

Krok F2

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIg připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXXIII se sloučeninou obecného vzorce XXII v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou v přítomnosti) báze. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B4 způsobu B.

Krok F3

Tento krok je alternativním způsobem přípravy sloučeniny obecného vzorce XXXIg, která se připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXXIV se sloučeninou obecného vzorce XXIV v inertním rozpouštědle v přítomnosti organické báze (s výhodou triethylaminu). Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B3 způsobu B.

Krok F4

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIh připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXXII se sloučeninou obecného vzorce XXII v inertním rozpouštědle v přítomnosti nebo bez přítomnosti (s výhodou

18.10.00

v přítomnosti) báze. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku A1 způsobu A.

Krok F5

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXXV připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XIVa se sloučeninou obecného vzorce XXXXII nebo její solí vzniklou přidáním kyseliny (například sůl s minerální kyselinou jako je hydrochlorid, dusičnan nebo síran) v inertním rozpouštědle. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B1 způsobu B, například kondenzací při zahřívání za použití organické sulfonové kyseliny jako je kyselina *p*-toluensulfonová jako katalyzátoru nebo kondenzací za použití Lewisovy kyseliny jako je chlorid titaničitý.

Krok F6

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIha připravuje tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce XXXXV. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku C1 způsobu C.

Krok F7

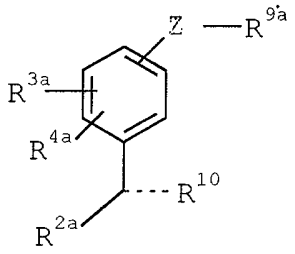
V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXIi připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XXXXVI se sloučeninou obecného vzorce XXXXIV nebo její solí vzniklou přidáním kyseliny (například sůl s minerální kyselinou jako je hydrochlorid, dusičnan nebo síran) v inertním rozpouštědle. Tento krok lze provést stejným způsobem jako v kroku B1 způsobu B.

Po ukončení reakce se každá výsledná sloučenina získává z reakční směsi běžnými způsoby, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická

18.10.00

vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Výchozí sloučeniny obecných vzorců V, VIII, X a XI lze připravit tak, že se nechá reagovat, místo sloučeniny obecného vzorce II, sloučenina obecného vzorce XXXXVII:



(XXXXVII)

(kde R^{2a}, R^{3a}, R^{4a} a Z mají stejný význam jak již bylo uvedeno výše;

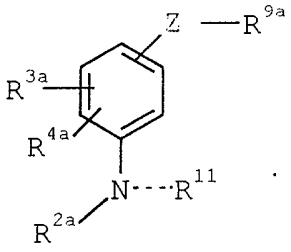
R^{9a} má stejný význam jak již bylo uvedeno výše u R^9 s tím rozdílem, že aminoskupina, která je případně chráněná, je aminoskupina; a

R^{10} představuje halogen, azid nebo skupinu obsahující -XH- (kde X má stejný význam jak již bylo uvedeno výše), pokud přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu, zatímco R^{10} představuje atom kyslíku, pokud přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu)

se sloučeninou obecného vzorce III stejným způsobem jako v postupu popsaném ve způsobu A.

Výchozí sloučeniny obecných vzorců XX, XXI a XXIII lze připravit tak, že se nechá reagovat, místo sloučeniny obecného vzorce II, sloučenina obecného vzorce XXXXVIII:

18.10.00



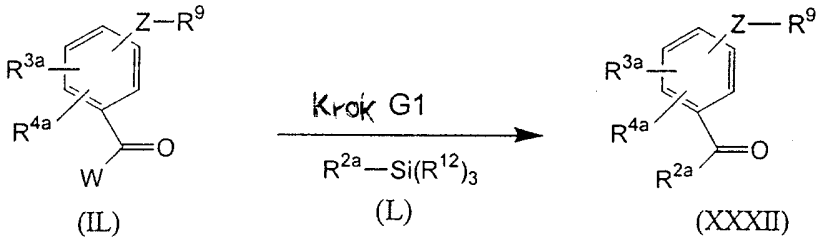
(XXXXVII)

(kde R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{9a} a Z mají stejný význam jak již bylo uvedeno výše a R^{11} představuje atom vodíku, aminoskupinu nebo skupinu obsahující -XH- (kde X má stejný význam jak již bylo uvedeno výše))

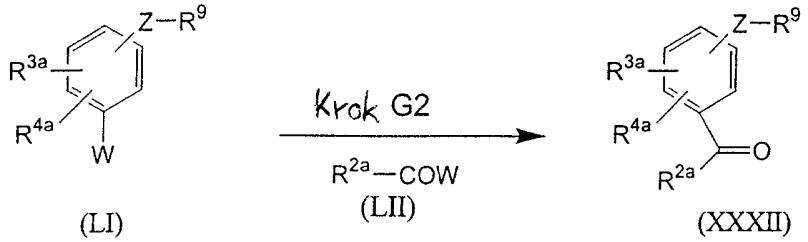
se sloučeninou obecného vzorce III stejným způsobem jako v postupu popsaném ve způsobu A.

Způsob G

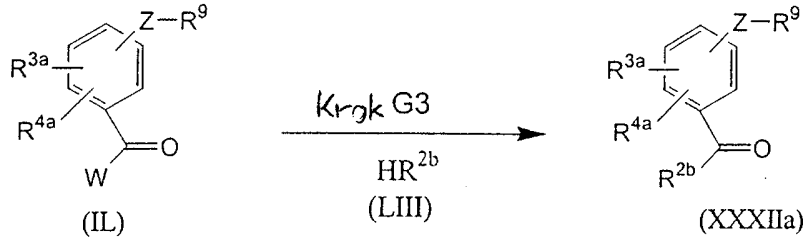
Jedná se o způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce XXXII.



(IL) Krok G1 $R^{2a}-Si(R^{12})_3$ (L) (XXXII)



(LI) Krok G2 $R^{2a}-COW$ (LII) (XXXII)



(IL) Krok G3 HR^{2b} (LIII) (XXXIIa)

19.10.00

V tomto reakčním schématu:

R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{9}, W a Z mají stejný význam jak již bylo uvedeno výše;

R^{2b} představuje fenyl nebo fenyl substituovaný alespoň jedním ze substituentů α' (substituenty α' mají stejný význam jako substituenty α s tím rozdílem, že aminoskupina a/nebo hydroxyskupina jsou případně chráněny); a

R^{12} představuje nižší alkyl.

Krok G1

V tomto kroku se sloučenina obecného vzorce XXXII připravuje tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IL se sloučeninou obecného vzorce L v inertním rozpouštědle (s výhodou v uhlovodíku jako je hexan, cyklohexan, benzen, toluen nebo xylen) při teplotě -20 °C až 200 °C (s výhodou 0 °C až 150 °C) po dobu 15 minut až 24 hodin (s výhodou 30 minut až 16 hodin).

Krok G2

V tomto kroku se alternativním způsobem připravuje sloučenina obecného vzorce XXXII tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce LI se sloučeninou obecného vzorce LII v inertním rozpouštědle (s výhodou v uhlovodíku jako je hexan, cyklohexan, benzen, toluen nebo xylen nebo v etheru jako je diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran, dioxan, dimethoxyethan nebo dimethylether diethylenglykolu) v přítomnosti báze (s výhodou organolitné sloučeniny jako je n-butyllithium, *terc*-butyllithium. nebo fenyllithium) při teplotě -150 °C až 50 °C (s výhodou -100 °C až 0 °C) po dobu 15 minut až 24 hodin (s výhodou 30 minut až 16 hodin). Aby se odstranila kyselina vznikající v průběhu reakce, provádí se tato reakce v přítomnosti organického aminu (s výhodou *N,N,N',N'*-tetramethylethylendiaminu).

18.10.00

Krok G3

V tomto kroku se připravuje sloučenina obecného vzorce XXXIIa tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IL se sloučeninou obecného vzorce LIII v inertním rozpouštědle (s výhodou v uhlovodíku jako je hexan, cyklohexan, benzen, toluen nebo xylen) při teplotě -20 °C až 200 °C (s výhodou 0 °C až 150 °C) po dobu 15 minut až 24 hodin (s výhodou 30 minut až 20 hodin).

Alternativně lze tento krok provést tak, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce IL se sloučeninou obecného vzorce LIII za použití Lewisovy kyseliny (s výhodou chloridu hlinitého nebo chloridu zinečnatého) v inertním rozpouštědle (s výhodou v halogenovaném uhlovodíku jako je dichlormethan, 1,2-dichlorethan nebo chlorid uhličitý nebo v sulfoxidu jako je dimethylsulfoxid) při teplotě 20 °C až 200 °C (s výhodou 50 °C až 150 °C) po dobu 15 minut až 24 hodin (s výhodou 30 minut až 16 hodin).

Po ukončení reakce se každá výsledná sloučenina získává z reakční směsi běžnými způsoby, například neutralizací reakční směsi podle potřeby, odfiltrováním nerozpustných materiálů, přidáním s vodou nemísitelného organického rozpouštědla jako je ethylacetát, aby se oddělila organická vrstva obsahující sloučeninu, promytím vodou a podobně, vysušením bezvodým síranem hořečnatým, bezvodým síranem sodným nebo bezvodým hydrogenuhličitanem sodným a pak oddestilováním rozpouštědla. Pokud je to nutné lze takto získanou výslednou sloučeninu čistit běžným způsobem za použití postupů pro oddělení a čištění organické sloučeniny jako je krystalizace nebo přesrážení v kombinaci s využitím chromatografie s vhodnou mobilní fází.

Výchozí sloučeniny obecných vzorců XXIX, XXXIV, XXXV, XXXXII, XXXXIII, XXXXIV, XXXXVI, IL, L, LI, LII a LIII jsou známy nebo je lze snadno připravit postupy, které jsou známé, nebo postupy, které jsou analogií známých postupů (například

18.10.00

Acta Chim. Acad. Hung., **34**, 75-76 (1962), Chem. Ber., **28**, 1625 (1895), Chem. Abstr., **71**, 12395j (1969), atd.).

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmakologicky přijatelné soli a estery podle předkládaného vynálezu mají vynikající inhibiční aktivitu proti přenašeči žlučových kyselin v ileu.

V případě, že je kterákoliv ze sloučenin obecného vzorce I a jejích farmakologicky přijatelných solí a esterů použita jako lék nebo prevence mající uvedenou aktivitu, pak ji lze podávat buď tak jak je nebo po smíchání s farmakologicky přijatelnými excipienty nebo ředidly v orálně podávatelné formě jako jsou tablety, kapsule, granule, prášky nebo sirupy nebo v parenterálně podávatelné formě jako jsou injekce nebo čípky.

Tyto prostředky lze vyrobit známým způsobem za použití aditiv. Příklady takových aditiv zahrnují excipienty (například organické excipienty jako jsou deriváty cukrů, např. laktosa, sacharosa, dextrosa, mannitol a sorbitol, deriváty škrobů jako je kukuřičný škrob, bramborový škrob, α-škrob a dextrin, deriváty celulosy jako je krystalická celulosa, arabská guma, dextran a pululan; a anorganické excipienty, například křemičitanové deriváty jako je anhydrid kyseliny křemičité, syntetický křemičitan hlinitý, křemičitan vápenatý a metakřemičitan hlinitohořečnatý, fosforečnany jako je hydrogenfosforečnan vápenatý, uhličitany jako je uhličitan vápenatý a sírany jako je síran vápenatý); lubrikanty (například kyselina stearová, soli kovů kyseliny stearové jako je stearát vápenatý a stearát hořečnatý, talek, koloidní oxid křemičitý, vosky jako je včelí vosk a vorvaňovina, kyselina boritá, kyselina adipová sírany jako je síran sodný, glykol, kyselina fumarová, benzoát sodný, DL leucin, sodné soli mastných kyselin, laurylsulfáty jako je laurylsulfát sodný a laurylsulfát hořečnatý, kyseliny křemičité jako je anhydrid kyseliny křemičité a hydrát kyseliny křemičité a deriváty škrobu jejichž příklady již byly uvedeny výše), pojiva

18.10.00

(například hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, polyvinylpyrrolidon, makrogol a sloučeniny podobné těm, jejichž příklady již byly uvedeny výše jako excipienty), desintegrátory (například deriváty celulosy jako je málo substituovaná hydroxypropylcelulosa, karboxymethylcelulosa, karboxymethylcelulosa vápenatá a vnitřně zesíťovaná karboxymethylcelulosa sodná a chemicky upravené škrob-celulosy jako je karboxymethyl škrob, karboxymethyl škrob sodný a zesíťovaný polyvinylpyrrolidon), stabilizátory (paraoxybenzoáty jako je methylparaben a propylparaben, alkoholy jako je chlorbutanol, benzylalkohol a fenylethylalkohol, benzalkonium-chlorid, fenoly jako je fenol a kresol, thimerosal, dehydrooctová kyselina a kyselina sorbová), látky korigující smyslově nepříjemné vlastnosti léku (běžně užívaná sladidla, kyselící prostředky a vonné látky) a ředidla.

Denní dávka se mění v závislosti na příznacích, věku, tělesné hmotnosti pacienta a podobně, ale pro dospělé je 1 mg jednou denně (s výhodou 10 mg jednou denně) dolní limit a 2000 mg jednou denně (s výhodou 400 mg jednou denně) horní limit v případě orálního podávání a 0,1 mg jednou denně (s výhodou 1 mg jednou denně) dolní limit a 500 mg jednou denně (s výhodou 300 mg jednou denně) horní limit v případě intravenózního podávání. Dávka se podává z závislosti na příznacích v 1 až 6 částech během dne.

Předkládaný vynález je dále ilustrován následujícími nikterak neomezujícími příklad. V příkladech DMSO-d_6 označuje hexadeuterovaný dimethylsulfoxid.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

3-amino-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-450)

(1a) *N*-[(3-nitrofenyl)fenylmethyl]-*N*-[(R)-fenylethyl]amin

18.10.00

Do roztoku 3-nitrobenzofenonu (3 g) a (*R*)-1-fenylethylaminu (3,4 ml) v bezvodém dichlormethanu (60 ml) byl přidán triethylamin (7,3 ml). Pak byl pomalu po kapkách za chlazení ledovou lázní do této směsi přidán roztok chloridu titaničitého (1,74 ml) v bezvodém dichlormethanu (17 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin za laboratorní teploty. Po skončení této doby byl do reakční směsi přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Tato směs byla přefiltrována přes křemelinový filtr, aby se odstranil nerozpustný materiál a z filtrátu byla oddělena ethylacetátová vrstva. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (5,41 g) ve formě tmavě hnědého oleje.

Do roztoku tohoto oleje v ethanolu (100 ml) byl přidán kyanohydroboritan sodný (3,3 g) a kyselina octová (1,1 ml). Vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a pak byla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl neutralizován vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a třikrát extrahován ethylacetátem. Spojené ethylacetátové vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušeny bezvodým síranem sodným. Výsledný roztok byl odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí cyklohexanu a ethylacetátu (19 : 1, objemově) a na Lobarově koloně mobilní fází směsí cyklohexanu a ethylacetátu (19 : 1, objemově) za středního tlaku, čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (1,43 g) ve formě žlutého oleje a izomer B sloučeniny uvedené v titulu (1,12 g) ve formě žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

1,40 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);
3,62 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);
4,72 (1 H, singlet);
7,18-7,40 (10 H, multiplet);
7,48 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);
7,69 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);
8,10 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0, 8,0 Hz);
8,27 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,40 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,69 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,69 (1 H, singlet);
7,24-7,40 (11 H, multiplet);
7,59 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
8,02 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0, 8,0 Hz);
8,24 (1 H, dublet, J= 1,7 Hz).

(1b) 3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamin

Do roztoku 1,43 g izomeru A *N*-[(3-nitrofenyl)fenylmethyl]--*N*-[(R)-fenylethyl]aminu (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (30 ml) byl přidán hexahydrát chloridu nikelnatého (2,04 g). Do vzniklé směsi pak byl za chlazení ledovou lázní po částech přidán tetrahydroboritan sodný (650 mg) a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 30 minut. Dále byl přidán aceton a vzniklá směs byla míchána po dobu 20 minut. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl rozdělen mezi ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva byla dvakrát extrahována ethylacetátem. Ethylacetátové extrakty byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Pak byly vysušeny bezvodým síranem sodným. a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou

18.10.00

chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí cyklohexanu a ethylacetátu (3 : 1, objemově), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (1,24 g) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,72 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,53 (1 H, singlet);

6,57 (1 H, dublet dubletů, J= 2,5, 8,1 Hz);

6,67 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz);

6,71 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,10 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,13-7,35 (10 H, multiplet).

Stejným způsobem jako pro izomer A v příkladu (1b) byla provedena reakce s roztokem *N*-[(3-nitrofenyl)fenylmethyl]-*N*--[(R)-fenylethyl]aminu (izomer B, 1,71 g) v methanolu (30 ml), hexahydrátem chloridu nikelnatého (2,42 g) a tetrahydroboritanu sodného (772 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (1,41 g) ve formě žlutého oleje.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,53 (1 H, singlet);

6,50 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0, 8,0 Hz);

6,62 (1 H, dublet, J= 1,7 Hz);

6,66 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,03 (1 H, triplet, J= 8,4 Hz);

7,21-7,35 (10 H, multiplet).

18.10.00

(1c) 3-methoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Do roztoku 3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (izomer A, 1,24 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) byl za laboratorní teploty přidán 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dion (1,17 g). Po 1 hodině míchání byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí cyklohexanu a ethylacetátu (1 : 1, objemově), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (1,21 g) ve formě bílé pevné pěny.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,39 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,41 (3 H, singlet);

4,63 (1 H, singlet);

7,13-7,36 (14 H, multiplet).

Stejným způsobem jako pro izomer A v příkladu (1c) byla provedena reakce s roztokem 3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylaminu (izomer B, 1,41 g) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionem (796 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (1,21 g) ve formě bílé pěny.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,41 (3 H, singlet);

4,61 (1 H, singlet);

7,08 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,22-7,37 (13 H, multiplet).

19.10.00

(1d) 3-amino-4-(3-{fenyl[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Do roztoku 3-methoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (izomer A, 1,21 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (25 ml) byl přidán roztok amoniaku v ethanolu (2 N, 12 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 2 hodin. Po této době bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl suspendován v ethylacetátu a přefiltrován, čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (574 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,39 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,41 (3 H, singlet);

4,63 (1 H, singlet);

7,13-7,36 (14 H, multiplet).

Teplota tání: 189 °C až 191 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -0,61 (c = 1,0, ethanol)

Stejným způsobem jako pro izomer A v příkladu (1d) byla provedena reakce s roztokem 3-methoxy-4-(3-{fenyl--[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu (izomer B, 1,43 g) v ethanolu (30 ml) a roztokem amoniaku v ethanolu (2 N, 15 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (546 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,51 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

4,46 (3 H, singlet);

6,91 (1 H, dublet);

18.10.00

7,18-7,35 (13 H, multiplet).

Teplota tání: 196 °C až 198 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +10,3 (c = 1,0, ethanol)

Příklad 2

3-amino-4-(3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-450)

Stejným způsobem jako v příkladu 1 byla provedena reakce s 1,3-nitrobenzofenonem a (*S*)-1-fenylethylaminem a vzniklá reakční směs byla čištěna, čímž byl získán izomer A (461 mg) a izomer B (431 mg) sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Teplota tání: 177 °C (rozkl.)

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +1,0 (c = 1,0, ethanol)

Izomer B:

Teplota tání: 165 °C (rozkl.)

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -9,9 (c = 1,0, ethanol)

Příklad 3

3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(3-fenylpropylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-556)

(3a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(3-fenylpropyl)amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (2 g) a 3-fenylpropylaminu (2,22 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml) byl přidán triethylamin (4,33 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (1,03 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění

18.10.00

nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (3,26 g) ve formě tmavě hnědého oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a) byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,96 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,79 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,82-1,89 (2 H, multiplet);

2,53-2,70 (4 H, multiplet);

3,78 (3 H, singlet);

4,84 (1 H, singlet);

6,83-6,86 (2 H, multiplet);

7,15-7,18 (3 H, multiplet);

7,24-7,28 (4 H, multiplet);

7,44 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);

7,72 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

8,05 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);

8,29 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz).

(3b) 3-[(4-methoxyfenyl)-(3-fenylpropylamino)methyl]fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b) byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(3-fenylpropyl)aminu (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (60 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,52 g) a hydroboritanu sodného (1,12 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,02 g) ve formě světle žlutého oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,79-1,87 (2 H, multiplet);

2,57-2,71 (4 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

4,66 (1 H, singlet);

6,52 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

6,71 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

6,76 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

6,80-6,84 (2 H, multiplet);

7,07 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,15-7,18 (3 H, multiplet);

7,24-7,30 (4 H, multiplet).

(3c) 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(3-fenylpropyl-amino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c) byla provedena reakce roztoku 3-[(4-methoxyfenyl)-(3-fenylpropyl-amino)methyl]fenylaminu (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (40 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,82 g) ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,84-1,89 (2 H, multiplet);

2,58-2,68 (4 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,77 (1 H, široký singlet);

6,84 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

7,09-7,29 (11 H, multiplet).

18.10.00

(3d) 3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(3-fenylpropylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(3-fenylpropylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 8 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,58 g) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,72-1,79 (2 H, multiplet);

2,50-2,51 (2 H, multiplet);

2,61 (2 H, triplet, J= 7,7 Hz);

3,70 (3 H, singlet);

4,70 (1 H, široký singlet);

6,84 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,03 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,12-7,40 (10 H, multiplet).

Teplota tání: 178 °C až 180 °C.

Příklad 4

3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylethylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-553)

(4a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(2-fenylethyl)amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (2 g) a 2-fenylethylaminu (1,97 ml) v bezvodém dichlormethanu (20 ml) byl přidán triethylamin (4,33 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (1,03 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný

18.10.00

roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (2,91 g) ve formě oranžového oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,96 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,70 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

2,57-2,90 (4 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

4,86 (1 H, singlet);

5,82 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,15-7,45 (8 H, multiplet);

7,68 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

8,04 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,0 Hz);

8,26 (1 H, triplet, J= 2,0 Hz).

(4b) 3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylethylamino)methyl]fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(2-fenylethyl)aminu (2,70 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (60 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,52 g) a hydroboritanu sodného (1,12 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,74 g) ve formě čirého bezbarvého oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
2,80-2,86 (4 H, multiplet);
3,76 (3 H, singlet);
4,68 (1 H, singlet);
6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 3,1 Hz, 8,1 Hz);
6,65 (1 H, singlet);
6,71 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);
6,80 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,05 (1 H, triplet, J= 7,6 Hz);
7,15-7,40 (7 H, multiplet).

(4c) 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylethylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylethylamino)methyl]fenylaminu (1,74 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (40 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (776 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,88 g) ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
2,70-3,00 (4 H, multiplet);
3,75 (3 H, singlet);
4,42 (3 H, singlet);
4,46 (1 H, singlet);
6,70-7,35 (13 H, multiplet).

(4d) 3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylethylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylethylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,88 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 8,4 ml), čímž byla získána

18.10.00

sloučenina uvedená v titulu (1,66 g) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

2,60-2,85 (4 H, multiplet);

3,70 (3 H, singlet);

4,78 (1 H, singlet);

6,84 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,00-7,45 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 174 °C až 176 °C.

Příklad 5

3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylpropylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-557)

(5a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(2-fenylpropyl)amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (2 g) a 2-fenylpropylaminu (2,27 ml) v bezvodém dichlormethanu (20 ml) byl přidán triethylamin (4,33 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (1,03 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml),

18.10.00

kyanohydroboritanu sodného (1,96 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (3,17 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,25-1,27 (3 H, multiplet);

2,66-2,79 (2 H, multiplet);

2,93-2,98 (1 H, multiplet);

3,76 (3 H, singlet);

4,78 a 4,80 (celkem 1 H, singlet každý);

6,78-6,83 (2 H, multiplet);

7,14-7,44 (8 H, multiplet);

7,61 a 7,67 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,9 Hz);

8,01-8,05 (1 H, multiplet);

8,18 a 8,24 (celkem 1 H, dublet každý, J= 1,8 Hz, 1,9 Hz).

(5b) 3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylpropylamino)methyl]fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(3-fenylpropyl)aminu (3,17 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (60 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,7 g) a hydroboritanu sodného (1,18 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,52 g) ve formě čirého fialového oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,24 (3 H, dublet, J= 7,2 Hz);

2,71-2,74 (2 H, multiplet);

2,92-2,97 (1 H, multiplet);

3,75 (3 H, singlet);

4,62 (1 H, singlet);

6,48-6,81 (5 H, multiplet);

7,00-7,05 (1 H, multiplet);

7,15-7,31 (7 H, multiplet).

18.10.00

(5c) 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylpropylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylpropylamino)methyl]fenylaminu (2,52 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (25 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,09 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,35 g) ve formě růžové pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,25 (3 H, dublet, J= 7,3 Hz);

2,69-2,79 (2 H, široký);

2,94-3,02 (1 H, široký);

3,75 (3 H, singlet);

4,42 (3 H, singlet);

4,73 (1 H, široký singlet);

6,78-6,82 (2 H, multiplet);

7,00-7,34 (11 H, multiplet).

(5d) 3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylpropylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2-fenylpropylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu (2,35 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 10,2 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,78 g) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,21 (3 H, dublet, J= 6,9 Hz);

2,54-2,65 (2 H, multiplet);

2,88-2,95 (1 H, multiplet);

3,686 a 3,694 (celkem 3 H, singlet každý);

4,69 a 4,70 (celkem 1 H, singlet každý);

18.10.00

6,82 (2 H, triplet, J= 8,5 Hz);
6,95-7,01 (1 H, multiplet);
7,14-7,39 (10 H, multiplet).

Teplota tání: 192 °C až 194 °C.

Příklad 6

3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(3,3-difenylpropylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-564)

(6a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(3,3-difenylpropyl)amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (2 g) a 3,3-difenylpropylaminu (2,09 ml) v bezvodém dichlormethanu (20 ml) byl přidán triethylamin (4,33 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (1,03 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (3,62 g) ve formě hnědého oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,96 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (3,53 g) ve formě oranžového oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

2,27 (2 H, kvartet, J= 7,5 Hz);

2,45-2,65 (2 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

4,06 (1 H, triplet, J= 7,5 Hz);

4,76 (1 H, singlet);

6,82 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,10-7,35 (12 H, multiplet);

7,39 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);

7,63 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

8,00-8,05 (1 H, multiplet);

8,23 (1 H, triplet, J= 1,6 Hz).

(6b) 3-[(4-methoxyfenyl)-(3,3-difenylpropylamino)methyl]-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(3,3-difenylpropyl)aminu (3,53 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v ethanolu (70 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,71 g) a hydroboritanu sodného (1,18 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,67 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

2,25 (2 H, kvartet, J= 7,5 Hz);

2,50-2,60 (2 H, multiplet);

3,76 (3 H, singlet);

4,05 (1 H, triplet, J= 7,5 Hz);

4,59 (1 H, singlet);

6,62 (1 H, triplet, J= 1,5 Hz);

6,48-6,51 (1 H, multiplet);

6,68 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

6,79 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,03 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

7,10-7,35 (12 H, multiplet).

18.10.00

(6c) 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(3,3-difenylpropylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-[(4-methoxyfenyl)-(3,3-difenylpropylamino)methyl]fenylaminu (1,99 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (40 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (701 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,86 g) ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

2,35-2,45 (2 H, multiplet);

2,60-2,70 (2 H, multiplet);

3,76 (3 H, singlet);

4,02 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

4,41 (3 H, singlet);

4,80 (1 H, singlet);

6,82 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,00-7,40 (16 H, multiplet).

(6d) 3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(3,3-difenylpropylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(3,3--difenylpropylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,86 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 7 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,36 g) ve formě světle žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

2,10-2,70 (4 H, multiplet);

3,70 (3 H, singlet);

4,09 (1 H, triplet, J= 7,6 Hz);

4,70 (1 H, široký);

6,70-7,50 (18 H, multiplet).

18.10.00

Teplota tání: 132 °C až 134 °C.

Příklad 7

3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2,2-difenylethylamino)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-560)

(7a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(2,2-difenylethyl)amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (1,5 g) a 2,2-difenylethylaminu (2,29 g) v bezvodém dichlormethanu (15 ml) byl přidán triethylamin (3,22 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (0,77 ml) v bezvodém dichlormethanu (15 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (3,82 g) ve formě oranžového oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,46 g) a kyseliny octové (0,5 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,54 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,19-3,24 (2 H, multiplet);

3,76 (3 H, singlet);

4,22 (1 H, triplet, J= 7,5 Hz);

4,87 (1 H, singlet);

18.10.00

6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,17-7,30 (12 H, multiplet);
7,41 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);
7,64 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
8,03 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);
8,22 (1 H, triplet, J= 1,9 Hz).

(7b) 3-[(4-methoxyfenyl)-(2,2-difenylethylamino)methyl]-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-(2,2-difenylethyl)aminu (2,54 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,76 g) a hydroboritanu sodného (878 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,02 g) ve formě čirého bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
3,18 (2 H, dublet, J= 7,8 Hz);
3,75 (3 H, singlet);
4,21 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);
4,69 (1 H, singlet);
6,50 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);
6,58-6,59 (1 H, multiplet);
6,67 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
6,78 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,03 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,15-7,29 (12 H, multiplet).

(7c) 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2,2-difenylethylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-[(4-methoxyfenyl)-(2,2-difenylethylamino)methyl]fenylaminu (2,02 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (40 ml) a

18.10.00

3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (731 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,35 g) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,12-3,17 (1 H, multiplet);

3,21-3,26 (1 H, multiplet);

3,76 (3 H, singlet);

4,19 (1 H, triplet, J= 7,5 Hz);

4,38 (3 H, singlet);

4,79 (1 H, singlet);

6,80 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,07-7,29 (16 H, multiplet).

(7d) 3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2,2-difenylethyl-amino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2,2--difenylethylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,35 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 5,2 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,36 g) ve formě světle žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

3,07 (2 H, dublet, J= 6,9 Hz);

3,69 (3 H, singlet);

4,22 (1 H, triplet, J= 6,9 Hz);

4,79 (1 H, široký singlet);

6,82 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

6,98 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,14-7,28 (14 H, multiplet);

7,36 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz).

Teplota tání: 193 °C až 194 °C.

18.10.00

Příklad 8

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[2-(3-fluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-814)

(8a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[2-(3--fluorfenyl)ethyl]amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (1,5 g) a 2-(3-fluorfenyl)ethylaminu (2,04 ml) v bezvodém dichlormethanu (20 ml) byl přidán triethylamin (4,33 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (1,03 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (2,76 g) ve formě oranžového oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,96 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,51 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

2,78-2,88 (4 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

4,85 (1 H, singlet);

6,82-6,97 (5 H, multiplet);

7,21-7,26 (3 H, multiplet);

18.10.00

7,43 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);
7,68 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);
8,05 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
8,25-8,26 (1 H, multiplet).

(8b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[2-(3-fluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[2-(3-fluorfenyl)ethyl]aminu (2,51 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,14 g) a hydroboritanu sodného (1,0 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,94 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
2,79-2,85 (4 H, multiplet);
3,77 (3 H, singlet);
4,67 (1 H, singlet);
6,51 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);
6,66 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);
6,72 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);
6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,89 (2 H, dublet, J= 8,9 Hz);
6,96 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);
7,05 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,19-7,26 (3 H, multiplet).

(8c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[2-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[2-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (1,94 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (40 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (824 mg), čímž

18.10.00

byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,07 g) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

2,77-2,88 (4 H, multiplet);

3,76 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,78 (1 H, široký singlet);

6,79-6,97 (5 H, multiplet);

7,03-7,28 (7 H, multiplet).

(8d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[2-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[2-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (2,07 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 9 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,73 g) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

2,76 (2 H, široký singlet);

2,77-2,80 (2 H, multiplet);

3,70 (3 H, singlet);

4,76 (1 H, široký singlet);

6,84 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

6,96-7,03 (4 H, multiplet);

7,21-7,39 (6 H, multiplet).

Teplota tání: 139 °C až 141 °C.

18.10.00

Příklad 9

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1625)

(9a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (1,5 g) a hydrochloridu 1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (2,26 g) v bezvodém dichlormethanu (30 ml) byl přidán triethylamin (4,8 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (0,77 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (3,12 g) ve formě oranžového oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,46 g) a kyseliny octové (0,5 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,65 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34-1,38 (3 H, multiplet);

3,58-3,70 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

4,63 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,65-7,93 (5 H, multiplet);

18.10.00

7,15-7,20 (2 H, multiplet);
7,38-7,68 (2 H, multiplet);
8,08-8,28 (2 H, multiplet).

(9b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]aminu (2,65 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,16 g) a hydroboritanu sodného (1,0 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,24 g) ve formě světle oranžového oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,55-3,73 (1 H, multiplet);
3,76 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);
4,47 (1 H, singlet);
6,50-7,26 (11 H, multiplet).

(9c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (2,24 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (20 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (950 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,2 g) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,32-1,37 (3 H, multiplet);
3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);
4,44 (3 H, singlet);

18.10.00

4,55 a 4,58 (celkem 1 H, singlet každý);
6,63-7,35 (11 H, multiplet).

(9d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (2,2 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 9,2 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,86 g) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,26-1,31 (3 H, multiplet);
3,50-3,65 (1 H, multiplet);
3,69 a 3,73 (celkem 3 H, singlet každý);
4,43 a 4,46 (celkem 1 H, singlet každý);
6,80-7,50 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 177 °C až 181 °C.

Příklad 10

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-pyridyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1962)

(10a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(4-pyridyl)ethyl]amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (2 g) a 1-(4-pyridyl)ethylaminu (1,91 g) v bezvodém dichlormethanu (40 ml) byl přidán triethylamin (4,33 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (1,03 ml) v bezvodém dichlormethanu (40 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po

18.10.00

dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (3,13 g) ve formě oranžového oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,96 g) a kyseliny octové (0,7 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,41 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36-1,41 (3 H, multiplet);

3,58-3,72 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,61 a 4,66 (celkem 1 H, singlet každý);

6,79-6,92 (2 H, multiplet);

7,10-7,23 (4 H, multiplet);

7,40 a 7,48 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz);

7,58 a 7,64 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,9 Hz);

8,02-8,13 (1 H, multiplet)

8,23-8,28 (1 H, multiplet);

8,52-8,62 (2 H, multiplet).

(10b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-pyridyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(4-pyridyl)ethyl]aminu (2,41 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu)

18.10.00

v ethanolu (40 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,14 g) a hydroboritanu sodného (1,0 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,09 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,55-3,75 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

4,44 (1 H, singlet);

6,50-7,25 (10 H, multiplet);

8,52-8,60 (2 H, multiplet).

(10c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-pyridyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-pyridyl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (2,24 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (20 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (511 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,21 g) ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,25-1,40 (3 H, multiplet);

3,60-3,75 (1 H, multiplet);

3,75 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

4,50-4,60 (1 H, multiplet);

6,65-8,65 (12 H, multiplet).

(10d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-pyridyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1--(4-pyridyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu (1,21 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (10 ml) a roztoku amoniaku

18.10.00

v ethanolu (2 M, 6 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,0 g) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,20-1,35 (3 H, multiplet);

3,50-3,62 (1 H, multiplet);

3,69 a 3,73 (celkem 3 H, singlet každý);

4,41 a 4,45 (celkem 1 H, singlet každý);

7,15-7,45 (7 H, multiplet);

7,80-8,00 (3 H, multiplet);

8,48-8,52 (2 H, multiplet).

Teplota tání: 125 °C (rozkl.).

Příklad 11

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(2-thienyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1899)

(11a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(2-thienyl)ethyl]amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (1,41 g) a hydrochloridu 1-(2-thienyl)ethylaminu (1,78 g) v bezvodém dichlormethanu (20 ml) byl přidán triethylamin (4,6 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (0,73 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým

síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (2,35 g) ve formě červeného oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (40 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,38 g) a kyseliny octové (0,48 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,11 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,45-1,52 (3 H, multiplet);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

3,87-4,01 (1 H, multiplet);

4,84 a 4,86 (celkem 1 H, singlet každý);

6,75-7,00 (4 H, multiplet);

7,15-7,30 (3 H, multiplet);

7,41 a 7,49 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz);

7,65 a 7,74 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,4 Hz);

8,00-8,12 (1 H, multiplet)

8,22-8,33 (1 H, multiplet).

(11b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(2-thienyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(2-thienyl)ethyl]aminu (2,11 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v ethanolu (40 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,71 g) a hydroboritanu sodného (863 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,66 g) ve formě tmavě hnědého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,46 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,75 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

3,90-4,02 (1 H, multiplet);

4,68 (1 H, singlet);

6,47-7,30 (11 H, multiplet).

(11c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(2-thienyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(2-thienyl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (1,66 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (30 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (767 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,97 g) ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,45-1,51 (3 H, multiplet);

3,67 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,44 (3 H, singlet);

4,76 a 4,78 (celkem 1 H, singlet každý);

6,78-7,35 (11 H, multiplet).

(11d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(2-thienyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1--(2-thienyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu (1,97 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (40 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 10 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,59 g) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,35-1,45 (3 H, multiplet);

3,69 a 3,73 (celkem 3 H, singlet každý);

3,75-3,90 (1 H, multiplet);

4,63 a 4,66 (celkem 1 H, singlet každý);

6,80-7,50 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 178 °C až 180 °C.

18.10.00

Příklad 12

3-amino-4-(3-{fenyl-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1523)

(12a) *N*-[(3-nitrofenyl)fenylmethyl]-*N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]amin

Do roztoku 3-nitrobenzofenonu (2,0 g) a hydrochloridu 1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (3,41 g) v bezvodém dichlormethanu (40 ml) byl přidán triethylamin (7,3 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (1,16 ml) v bezvodém dichlormethanu (11 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,21 g) a kyseliny octové (0,76 ml) a reakční směs byla čištěna tak, že byl získán izomer A (904 mg ve formě bezbarvého oleje) a izomer B (897 mg, ve formě bílé pevné látky) sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

18.10.00

4,73 (1 H, singlet);
6,65-6,80 (3 H, multiplet);
7,20-7,35 (5 H, multiplet);
7,50 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);
7,66 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);
8,10-8,13 (1 H, multiplet);
8,26-8,28 (1 H, multiplet).

Izomer B:
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,68 (1 H, singlet);
6,65-6,85 (3 H, multiplet);
7,20-7,45 (5 H, multiplet);
7,61 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);
8,04 (1 H, dublet dubletů, J= 1,8 Hz, 7,8 Hz);
8,24 (1 H, široký singlet).

Teplota tání: 119 °C až 12 °C.

(12b) 3-{fenyl-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku izomeru A [(3-nitrofenyl)-fenylmethyl]-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]aminu (900 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (20 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,14 g) a hydroboritanu sodného (363 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (739 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A:
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

18.10.00

3,70 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,51 (1 H, singlet);
6,55-6,87 (6 H, multiplet);
7,07-7,40 (6 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku izomeru B [(3-nitrofenyl)-fenylmethyl]-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]aminu (890 mg) v methanolu (20 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,14 g) a hydroboritanu sodného (363 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (791 mg) ve formě bezbarvého oleje.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,64 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,52 (1 H, singlet);
6,50-7,35 (12 H, multiplet).

(12c) 3-methoxy-4-(3-{fenyl-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-{fenyl-[1-(3,5-difluor-fenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (733 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (341 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (814 mg) ve formě bílé pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,43 (3 H, singlet);
4,62 (1 H, singlet);

18.10.00

6,65-6,85 (3 H, multiplet);
7,10-7,40 (9 H, multiplet).

Teplota tání: 155 °C až 157 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-{fenyl-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (785 mg) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (355 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (888 mg) ve formě bílé pěnovité látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,65 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,43 (3 H, singlet);
4,60 (1 H, singlet);
6,65-7,40 (12 H, multiplet).

(12d) 3-amino-4-(3-{fenyl-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-methoxy-4-(3-{fenyl-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (810 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v tetrahydrofuranu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 3,6 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (733 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,50 (1 H, singlet);

18.10.00

6,95-7,45 (12 H, multiplet).

Teplota tání: 184 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{fenyl-[1--(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (880 mg) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 4,0 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (708 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,28 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,49 (1 H, singlet);

6,80-7,45 (12 H, multiplet).

Teplota tání: 197 °C (rozkl.).

Příklad 13

3-amino-4-(3-{(3,4-dimethylfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-533)

(13a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(3,4-dimethylfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)--1-fenylethyl]amin

Do roztoku 3-nitro-3',4'-dimethylbenzofenonu (2,0 g) a (*S*)-1-fenylethylaminu (1,99 ml) v bezvodém dichlormethanu (20 ml) byl přidán triethylamin (4,33 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (1,03 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která

18.10.00

napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (2,92 g) ve formě žlutého oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,21 g) a kyseliny octové (0,76 ml) a reakční směs byla čištěna tak, že byl získán izomer A (1,10 g) ve formě bezbarvého oleje a izomer B (1,19 g) ve formě světle žlutého oleje sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,39 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,20 (6 H, singlet);

3,60 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,65 (1 H, singlet);

6,97-7,37 (8 H, multiplet);

7,46 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);

7,69 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

8,08 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);

8,26-8,28 (1 H, multiplet).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,25 (6 H, singlet);

3,70 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,63 (1 H, singlet);

7,01-7,02 (2 H, multiplet);

7,11 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);

18.10.00

7,22-7,38 (6 H, multiplet);
7,59 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);
8,01 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
8,23-8,24 (1 H, multiplet).

(13b) 3-{(3,4-dimethylfenyl)-[(*S*)-1-fenylethyl'amino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku izomeru A *N*-[(3-nitrofenyl)-(3,4--dimethylfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]aminu (1,10 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (20 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,45 g) a hydroboritanu sodného (469 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (954 mg) ve formě žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
2,19 (6 H, singlet);
3,70 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,47 (1 H, singlet);
6,55 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);
6,68-6,69 (1 H, multiplet);
6,71 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
7,03 (1 H, singlet);
7,09 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,22-7,34 (7 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku izomeru B *N*-[(3-nitrofenyl)-(3,4--dimethylfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]aminu (1,19 g) v methanolu (20 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,57 g) a hydroboritanu sodného (500 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (849 mg) ve formě bezbarvého oleje.

18.10.00

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,9 Hz);

2,23 (6 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,9 Hz);

4,47 (1 H, singlet);

6,49 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

6,62-6,63 (1 H, multiplet);

6,66 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,00-7,09 (4 H, multiplet);

7,24-7,35 (5 H, multiplet).

(13c) 3-methoxy-4-(3-{(3,4-dimethylfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-{(3,4-dimethylfenyl-[(*S*)--1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (950 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (15 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (430 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (976 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,20 (6 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,42 (3 H, singlet);

4,56 (1 H, singlet);

6,98-7,04 (3 H, multiplet);

7,13-7,36 (9 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-{(3,4-dimethylfenyl)--[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (845 mg) v methanolu

18.10.00

(15 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (382 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (1,04 g) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,25 (6 H, singlet);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,42 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, singlet);

7,03-7,12 (5 H, multiplet)

7,20-7,35 (7 H, multiplet).

(13d) 3-amino-4-(3-{(3,4-dimethylfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-methoxy-4-(3-{(3,4-dimethylfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (970 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (10 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 4,4 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (604 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,13 (3 H, singlet);

2,14 (3 H, singlet);

3,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,42 (1 H, singlet);

6,96 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

6,99-7,03 (2 H, multiplet);

7,08 (1 H, singlet);

7,21-7,33 (7 H, multiplet);

7,41 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz).

Teplota tání: 182 °C až 158 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{(3,4-dimethylfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,04 g) v ethanolu (10 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 4,8 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (899 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,27 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,18 (3 H, singlet);

2,19 (3 H, singlet);

3,52 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,39 (1 H, singlet);

6,90 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,03-7,08 (3 H, multiplet);

7,17-7,33 (7 H, multiplet);

7,41 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz).

Teplota tání: 222 °C až 225 °C.

Příklad 14

Hydrochlorid 3-amino-4-(2-chlor-5-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-478)

(14a) *N*-[(4-chlor-3-nitrofenyl)fenylmethyl]-*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-chlor-3-nitrobenzofenonu (2,0 g),

18.10.00

(*S*)-1-fenylethylaminu (1,94 ml), triethylaminu (4,2 ml) a chloridu titaničitého (1,16 ml), čímž byl získán iminový derivát.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce tohoto iminového derivátu, kyanohydroboritanu sodného (1,91 g) a kyseliny octové (0,65 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,89 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35-1,43 (3 H, multiplet);

3,55-3,70 (1 H, multiplet);

4,61 a 4,64 (celkem 1 H, singlet každý);

7,15-7,53 (12 H, multiplet);

7,88-7,95 (1 H, multiplet).

(14b) 2-chlor-3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-chlor-3-nitrofenyl)fenylmethyl]-[(*S*)-1--fenylethyl]aminu (2,89 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,76 g) a hydroboritanu sodného (1,2 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,36 g) ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32-1,40 (3 H, multiplet);

3,60-3,72 (1 H, multiplet);

4,49 a 4,50 (celkem 1 H, singlet každý);

6,58-6,77 (2 H, multiplet);

7,08-7,40 (11 H,multiplet).

(14c) 3-methoxy-4-(2-chlor-5-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce 2-chlor-3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylaminu (2,36 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2--dionu (1,05 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,42 g) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35-1,45 (3 H, multiplet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,36 a 4,39 (celkem 3 H, singlet každý);

4,60 a 4,61 (celkem 1 H, singlet každý);

7,00-7,40 (13 H, multiplet).

(14d) Hydrochlorid 3-amino-4-(2-chlor-5-{fenyl-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(2-chlor-5-{fenyl-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (2,42 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (25 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 10,8 ml). Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a surový produkt byl rozpuštěn v ethylacetátu (20 ml). Do tohoto roztoku byl přidán roztok chlorovodíku v ethylacetátu (4 M, 5,4 ml) a vzniklá sraženina byla suspendována v diethyletheru a přefiltrována, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,32 g) ve formě světle žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,68 (3 H, dublet, J= 6,3 Hz);

4,23 a 4,40 (celkem 1 H, široký každý);

5,00 a 5,30 (celkem 1 H, široký každý);

7,15-7,80 (13 H, multiplet).

18.10.00

Teplota tání: 187 °C až 194 °C.

Příklad 15

3-amino-4-(4-chlor-5-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-476)

(15a) *N*-[(2-chlor-5-nitrofenyl)fenylmethyl]-*N*-[(*S*)-1--fenylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 2-chlor-5-nitrobenzofenonu (2,0 g), (*S*)-1-fenylethylaminu (1,94 ml), triethylaminu (4,2 ml) a chloridu titaničitého (1,0 ml), čímž byl získán iminový derivát.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce tohoto iminového derivátu, kyanohydroboritanu sodného (1,91 g) a kyseliny octové (0,65 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,58 g) ve formě oranžového oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,40-1,44 (3 H, multiplet);

3,59 a 3,75 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

5,07 a 5,20 (celkem 1 H, singlet každý);

7,15-7,50 (11 H, multiplet);

7,90-7,95 a 8,04-8,09 (celkem 1 H, multiplet každý);

8,57 a 8,83 (celkem 1 H, dublet každý, J= 2,8 Hz).

(15b) 4-chlor-3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(2-chlor-5-nitrofenyl)fenylmethyl]-*N*--[(*S*)-1-fenylethyl]aminu (2,58 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,33 g) a hydroboritanu sodného (1,06 g). Surový produkt byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně

18.10.00

mobilní fází směsí ethylacetátu a toluenu (1 : 10, objemově), čímž byl získán izomer A (771 mg) ve formě bezbarvého oleje a izomer B (659 mg) ve formě světle žlutého oleje sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,65-3,75 (1 H, multiplet);

4,98 (1 H, singlet);

6,53 (1 H, dublet dubletů, J= 2,8 Hz, 8,2 Hz);

7,02 (1 H, dublet, J= 2,9 Hz);

7,06 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);

7,15-7,37 (10 H, multiplet).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,39 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,70 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,13 (1 H, singlet);

6,45 (1 H, dublet dubletů, J= 2,8 Hz, 8,2 Hz);

6,82 (1 H, dublet, J= 2,8 Hz);

7,02 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);

7,20-7,45 (10 H, multiplet).

(15c) 3-methoxy-4-(4-chlor-5-{fenyl-[(*S*)-1-fenyl-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 2-chlor-3-{fenyl-[(*S*)-1-fenyl-ethylamino]methyl}fenylaminu (765 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (339 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (800 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,41 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,47 (3 H, singlet);

5,07 (1 H, singlet);

7,10-7,40 (12 H, multiplet);

7,76 (1 H, dublet, J= 2,7 Hz).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 2-chlor-3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (654 mg) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (290 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (246 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,41 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,42 (3 H, singlet);

5,19 (1 H, singlet);

7,00-7,42 (12 H, multiplet);

7,50 (1 H, dublet, J= 2,8 Hz).

(15d) 3-amino-4-(4-chlor-5-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru A 3-methoxy-4-(4-chlor-5-{fenyl-[(*S*)--1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (800 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 3,6 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (620 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

18.10.00

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,88 (1 H, singlet);

7,15-7,35 (11 H, multiplet);

7,45-7,55 (1 H, multiplet);

7,85 (1 H, dublet, J= 2,5 Hz).

Teplota tání: 177 °C až 179 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru B 3-methoxy-4-(4-chlor-5-{fenyl-[(*S*)--1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (246 mg) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1,2 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (133 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,52 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,91 (1 H, singlet);

7,20-7,40 (11 H, multiplet);

7,48-7,55 (1 H, multiplet);

7,66 (1 H, dublet, J= 2,7 Hz).

Teplota tání: 210 °C až 212 °C.

18.10.00

Příklad 16

3-amino-4-(2-methoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-501)

(16a) *N*-[(4-methoxy-3-nitrofenyl)-(4-fluorfenyl)methyl]-*N*--[(*S*)-1-fenylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3-nitro-4'-fluorbenzofenonu (2,0 g), (*S*)-1-fenylethylaminu (1,98 ml), triethylaminu (4,3 ml) a chloridu titaničitého (1,03 ml), čímž byl získán iminový derivát (2,96) ve formě žlutého oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce tohoto iminového derivátu, kyanohydroboritanu sodného (1,96 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byl získán izomer A (678 mg) ve formě žlutého oleje a izomer B (1,31 g) ve formě bílé pevné látky sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,62 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,75 (3 H, multiplet);

4,93 (1 H, singlet);

6,85-6,96 (3 H, multiplet);

7,15-7,37 (7 H, multiplet);

8,18 (1 H, dublet dubletů, J= 2,9 Hz, 8,9 Hz);

8,54 (1 H, dublet, J= 2,9 Hz).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,77 (3 H, multiplet);

4,97 (1 H, singlet);

18.10.00

6,79 (1 H, dublet, J= 9,1 Hz);
7,00 (2 H, triplet, J= 8,6 Hz);
7,17-7,35 (7 H, multiplet);
8,09 (1 H, dublet dubletů, J= 2,9 Hz, 9,3 Hz);
8,36 (1 H, dublet, J= 2,9 Hz).

(16b) 2-methoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru A *N*-[(4-methoxy-3-nitrofenyl)-(4--fluorfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]aminu (670 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (856 mg) a hydroboritanu sodného (272 mg), čímž byl získán izomer A (584 mg) sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,56 (3 H, singlet);
3,69 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,78 (1 H, singlet);
6,58 (1 H, dublet dubletů, J= 2,9 Hz, 8,6 Hz);
6,69-6,73 (2 H, multiplet);
6,89 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);
7,20-7,35 (7 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru B *N*-[(4-methoxy-3-nitrofenyl)-(4--fluorfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]aminu (1,4 g), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,76 g) a hydroboritanu sodného (560 mg), čímž byl získán izomer B (844 mg) sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

18.10.00

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,58 (3 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,94 (1 H, singlet);

6,49-6,65 (3 H, multiplet);

6,95-7,01 (2 H, multiplet);

7,20-7,40 (7 H, multiplet).

(16c) 3-methoxy-4-(2-methoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 2-methoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylaminu (635 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (254 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (635 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60-3,70 (1 H, multiplet);

3,66 (3 H, singlet);

4,42 (3 H, singlet);

4,94 (1 H, singlet);

6,83 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,91 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,10-7,45 (9 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 2-methoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylaminu (840 mg) a 3,4-dimethoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (358 mg), čímž byl získán izomer B

18.10.00

sloučeniny uvedené v titulu (811 mg) ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,62 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,68 (3 H, singlet);

4,39 (3 H, singlet);

4,99 (1 H, singlet);

6,76 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,97-7,40 (11 H, multiplet).

(16d) 3-amino-4-(2-methoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru A 3-methoxy-4-(2-methoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (630 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 2,8 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (491 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,3 Hz);

3,42-3,52 (1 H, multiplet);

3,59 (3 H, singlet);

4,83 (1 H, singlet);

6,87 (1 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,05-7,45 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 189 °C až 192 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru B 3-methoxy-4-(2-methoxy-5-{(4-fluor-

18.10.00

fenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (805 mg) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 3,4 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (700 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,5 Hz);

3,55-3,65 (1 H, multiplet);

3,58 (3 H, singlet);

4,85 (1 H, singlet);

6,94 (1 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,05 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz);

7,20-7,42 (8 H, multiplet);

7,53 (1 H, dublet, J= 2,6 Hz).

Teplota tání: 196 °C až 198 °C.

Příklad 17

3-amino-4-(2,3-dimethoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-502)

(17a) *N*-[(3,4-dimethoxy-5-nitrofenyl)-(4-fluorfenyl)-methyl]-*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3,4-dimethoxy-5-nitro-4'-fluorbenzofenonu (2,0 g), (*S*)-1-fenylethylaminu (1,68 ml), triethylaminu (3,66 ml) a chloridu titaničitého (0,87 ml), čímž byl získán iminový derivát.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce tohoto iminového derivátu, kyanohydroboritanu sodného (1,67 g) a kyseliny octové (0,57 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,73 g) ve formě oranžového oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35-1,40 (3 H, multiplet);

3,58-3,65 (1 H, multiplet);

3,80 a 3,88 (celkem 3 H, singlet každý);

3,91 a 3,97 (celkem 3 H, singlet každý);

4,56 (1 H, singlet);

6,93-7,40 (11 H, multiplet).

(17b) 2,3-dimethoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (15b), byla provedena reakce *N*-[(3,4-dimethoxy-5-nitrofenyl)-(4-fluorfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]aminu (2,73 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,19 g) a hydroboritanu sodného (1,01 g) a reakční směs byla čištěna tak, že byl získán izomer A (895 mg) ve formě žlutého oleje a izomer B (319 mg) ve formě světle žlutého oleje sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,71 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

3,82 (3 H, singlet);

4,42 (1 H, singlet);

6,27 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);

6,34 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);

6,92 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,20-7,42 (7 H, multiplet).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

18.10.00

3,75 (6 H, singlet);
4,44 (1 H, singlet);
6,22 (1 H, dublet, J= 1,7 Hz);
6,28 (1 H, dublet, J= 1,7 Hz);
7,00 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);
7,18-7,38 (7 H, multiplet).

(17c) 3-methoxy-4-(2,3-dimethoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 2,3-dimethoxy-5-{(4-fluorfenyl)--[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (890 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (343 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (762 mg) ve formě bílé pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,39 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,60-3,70 (1 H, multiplet);
3,83 (3 H, singlet);
3,90 (3 H, singlet);
4,41 (3 H, singlet);
4,53 (1 H, singlet);
6,63 (1 H, singlet);
6,95 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,20-7,40 (8 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 2,3-dimethoxy-5-{(4-fluorfenyl)--[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (1,15 g) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (455 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (789 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

18.10.00

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,62 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,78 (3 H, singlet);

3,85 (3 H, singlet);

4,42 (3 H, singlet);

4,54 (1 H, singlet);

6,58 (1 H, singlet);

7,04 (2 H, triplet, J= 8,5 Hz);

7,20-7,40 (8 H, multiplet).

(17d) 3-amino-4-(2,3-dimethoxy-5-{(4-fluorfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru A 3-methoxy-4-(2,3-dimethoxy-5-{(4--fluorfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (755 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 3,0 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (638 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,55-3,65 (1 H, multiplet);

3,75 (3 H, singlet);

3,78 (3 H, singlet);

4,41 (1 H, singlet);

6,76 (1 H, singlet);

7,05 (2 H, triplet, J= 6,9 Hz);

7,15-7,40 (7 H, multiplet);

7,57 (1 H, singlet).

Teplota tání: 120 °C až 122 °C.

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru B 3-methoxy-4-(2,3-dimethoxy-5-{(4--fluorfenyl)-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (785 mg) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 3,2 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (680 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,45-3,55 (1 H, multiplet);

3,70 (3 H, singlet);

3,74 (3 H, singlet);

4,46 (1 H, singlet);

6,72 (1 H, singlet);

7,05-7,45 (9 H, multiplet);

7,54 (1 H, singlet).

Teplota tání: 132 °C až 132 °C.

Příklad 18

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1359)

(18a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--(3,4-difluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (3,0 g), soli (*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu s kyselinou mandlovou (3,96 g), triethylaminu (9,75 ml), chloridu titaničitého (1,54 ml), kyanohydroboritanu sodného (3,26 g) a kyseliny octové (1,0 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,27 g) ve formě oranžového oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

1,35 a 1,36 (celkem 3H, dublet každý, J= 6,4 Hz, 6,5 Hz);

3,75-3,69 (1 H, multiplet);

3,77 a 3,82 (celkem 3H, singlet každý);

4,60 a 4,66 (celkem 1 H, singlet každý);

6,82 a 6,89 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz, 8,7 Hz);

6,94-7,12 (5 H, multiplet);

7,40 a 7,45 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz, 8,0 Hz);

7,59 a 7,65 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,8 Hz, 7,6 Hz);

8,03 a 8,10 (celkem 1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,0 Hz a 1,8 Hz, 8,0 Hz);

8,23 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz).

(18b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (1,27 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,52 g) a hydroboritanu sodného (510 mg) a reakční směs byla čištěna chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí ethylacetátu a toluenu (1 : 8, objemově), čímž byl získán izomer A (235 mg) ve formě žlutého oleje a izomer B (240 mg) ve formě světle žlutého oleje sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60-3,70 (1 H, multiplet);

3,76 (3 H, singlet);

4,44 (1 H, singlet);

6,56-6,77 (3 H, multiplet);

6,79 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,94-6,97 (1 H, multiplet);

18.10.00

7,05-7,20 (5 H, multiplet).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60-3,64 (1 H, multiplet);

3,80 (3 H, singlet);

4,44 (1 H, singlet);

6,49-6,52 (3 H, multiplet);

6,61 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);

6,65 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,92-6,95 (1 H, multiplet);

7,02-7,20 (5 H, multiplet).

(18c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (225 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (5 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (174 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (293 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, singlet);

6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,92-6,95 (1 H, multiplet);

18.10.00

7,06-7,34 (8 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1--(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (230 mg) v methanolu (5 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (177 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (320 mg) ve formě žlutého oleje.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,52 (1 H, singlet);

6,89 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,91-6,96 (1 H, multiplet);

7,06-7,24 (8 H, multiplet).

(18d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-methoxy-4-(3-{(4--methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (280 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1,0 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (190 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,56 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,69 (3 H, singlet);

18.10.00

4,42 (1 H, singlet);
6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,97 (1 H, dublet, J= 4,7 Hz);
7,06-7,09 (1 H, multiplet);
7,21-7,27 (3 H, multiplet);
7,30-7,42 (4 H, multiplet).

Teplota tání: 171 °C až 173 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -33,8 (c= 1,0, ethanol).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (280 mg) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1,0 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (180 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,26 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,52 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,73 (3 H, singlet);
4,40 (1 H, singlet);
6,88 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,91 (1 H, dublet, J= 4,7 Hz);
7,06-7,07 (1 H, multiplet);
7,18-7,42 (7 H, multiplet).

Teplota tání: 191 °C až 194 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +38,2 (c= 1,0, ethanol).

Příklad 19

18.10.00

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1359)

(19a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1--(3,4-difluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (3 g), soli (*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu s kyselinou mandlovou (5,41 g), triethylaminu (9,75 ml), chloridu titaničitého (1,54 ml), kyanohydroboritanu sodného (3,26 g) a kyseliny octové (1,0 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,60 g) ve formě oranžového oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 a 1,36 (celkem 3H, dublet každý, J= 6,4 Hz, 6,5 Hz);

3,57-3,69 (1 H, multiplet);

3,77 a 3,82 (celkem 3H, singlet každý);

4,60 a 4,66 (celkem 1 H, singlet každý);

6,82 a 6,89 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz, 8,7 Hz);

6,94-7,12 (5 H, multiplet);

7,40 a 7,45 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz, 8,0 Hz);

7,59 a 7,65 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,8 Hz, 7,6 Hz);

8,03 a 8,10 (celkem 1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,0 Hz a 1,8 Hz, 8,0 Hz);

8,23 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz).

(19b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (1,50 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,79 g)

18.10.00

a hydroboritanu sodného (600 mg) a reakční směs byla čištěna chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí ethylacetátu a toluenu (1 : 8, objemově), čímž byl získán izomer A (199 mg) ve formě žlutého oleje a izomer B (290 mg) ve formě žlutého oleje sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60-3,70 (1 H, multiplet);

3,76 (3 H, singlet);

4,43 (1 H, singlet);

6,56-6,61 (2 H, multiplet);

6,67 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

6,74 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,92-6,97 (1 H, multiplet);

7,05-7,19 (5 H, multiplet).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,55-3,65 (1 H, multiplet);

3,80 (3 H, singlet);

4,44 (1 H, singlet);

6,50-6,66 (3 H, multiplet);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,92-6,95 (1 H, multiplet);

7,02-7,20 (5 H, multiplet).

(19c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (180 mg)

18.10.00

(připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (139 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (220 mg) ve formě žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, singlet);

6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,92-6,95 (1 H, multiplet);

7,06-7,19 (6 H, multiplet);

7,28-7,34 (2 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1--(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (270 mg) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (208 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (160 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,52 (1 H, singlet);

6,89 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

6,91-6,96 (1 H, multiplet);

7,06-7,24 (8 H, multiplet).

18.10.00

(19d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (220 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1,0 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (210 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ.ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,56 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,69 (3 H, singlet);

4,43 (1 H, singlet);

6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,97 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,07-7,09 (1 H, multiplet);

7,21-7,27 (3 H, multiplet);

7,31-7,43 (4 H, multiplet).

Teplota tání: 171 °C až 173 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +32,5 (c= 1,0, ethanol).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (150 mg) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1,0 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (130 mg) ve formě žluté pevné látky.

18.10.00

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,52 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);

3,73 (3 H, singlet);

4,40 (1 H, singlet);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

6,91 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,66 (1 H, multiplet);

7,18-7,42 (7 H, multiplet).

Teplota tání: 195 °C až 197 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -41,6 (c= 1,0, ethanol).

Příklad 20

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-815)

(20a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1--(3-fluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (2,0 g), hydrochloridu (*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylaminu (2,73 g), triethylaminu (6,50 ml), chloridu titaničitého (1,03 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,15 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,77 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 a 1,38 (celkem 3H, dublet každý, J= 6,5 Hz, 6,6 Hz);

3,59-3,69 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,81 (celkem 3H, singlet každý);

4,63 a 4,68 (celkem 1 H, singlet každý);

18.10.00

6,81 a 6,89 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,6 Hz, 8,7 Hz);
6,91-7,03 (3 H, multiplet);
7,12 (2 H, dublet dubletů, J= 8,3 Hz, 8,5 Hz);
7,27-7,33 (1 H, multiplet);
7,37-7,50 (1 H, multiplet);
7,60 a 7,67 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,9 Hz, 7,9 Hz);
8,01-8,11 (1 H, multiplet);
8,22 a 8,26 (celkem 1 H, singlet každý).

(20b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]aminu (2,70 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (100 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,37 g) a hydroboritanu sodného (1,13 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,32) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,33 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,59-3,71 (1 H, multiplet);
3,75 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);
4,47 (1 H, singlet);
6,49-6,70 (3 H, multiplet);
6,78 a 6,86 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,6 Hz, 8,7 Hz);
6,91-7,30 (7 H, multiplet).

(20c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (2,27 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,84 g) a

surový produkt byl čištěn chromatografií na reversní fázi mobilní fází směsí acetonitrilu a pufrovaného roztoku kyseliny octové (voda/kyselina octová/triethylamin = 1000 : 2 : 2) v poměru 40 : 60 objemově, čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (145 mg) ve formě světle žluté pěnovité pevné látky a izomer B sloučeniny uvedené v titulu (350 mg) ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,43 (3 H, singlet);

4,58 (1 H, singlet);

6,80 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,93-7,04 (3 H, multiplet);

7,10-7,19 (4 H, multiplet);

7,29-7,36 (3 H, multiplet).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,43 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, singlet);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

6,90-7,31 (10 H, multiplet).

(20d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenyl-

18.10.00

amino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (130 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1,0 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (110 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,58 (1 H, multiplet);

3,69 (3 H, singlet);

4,45 (1 H, dublet, J= 4,9 Hz);

6,82 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,96 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,03-7,09 (2 H, multiplet);

7,16-7,41 (7 H, multiplet).

Teplota tání: 170 °C až 172 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +48,1 (c= 0,5, ethanol).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{(4--methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (330 mg) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 2 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (282 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,28 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,57 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);

3,73 (3 H, singlet);

4,42 (1 H, dublet, J= 4,7 Hz);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

18.10.00

6,91 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,01-7,07 (2 H, multiplet);

7,14-7,27 (5 H, multiplet);

7,32-7,37 (1 H, multiplet);

7,42 (1 H, dublet dubletů, J=1,9 Hz, 8,0 Hz).

Teplota tání: 178 °C až 181 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -106,8 (c= 0,5, ethanol).

Příklad 21

3-amino-4-(3-{2-thienyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-646)

(21a) *N*-[(3-nitrofenyl)-2-thienylmethyl]-*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce (3-nitrofenyl)-2-thienylketonu (2,0 g), (*S*)-1-fenylethylaminu (1,94 ml), triethylaminu (4,2 ml) a chloridu titaničitého (1,0 ml), čímž byl získán iminový derivát.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce tohoto iminového derivátu, kyanohydroboritanu sodného (1,91 g) a kyseliny octové (0,65 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,58 g) ve formě oranžového oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 a 1,40 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,59 a 3,83 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,91 a 4,98 (celkem 1 H, singlet každý);

6,65-7,00 (2 H, multiplet);

7,18-7,70 (8 H, multiplet);

8,05-8,27 (2 H, multiplet).

18.10.00

(21b) 3-{[(*S*)-1-fenylethylamino]-2-thienylmethyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (15b), byla provedena reakce *N*-[(3-nitrofenyl)-2-thienylmethyl]-*N*-[(*S*)-1--fenylethyl]aminu (4,56 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (6,42 g) a hydroboritanu sodného (2,04 g) a reakční směs byla čištěna tak, že byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (936 mg) ve formě světle žlutého oleje a izomer B sloučeniny uvedené v titulu (380 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,70 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,65 (1 H, singlet);

6,60-6,72 (4 H, multiplet);

6,83-6,88 (1 H, multiplet);

7,10-7,43 (7 H, multiplet).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,80 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,80 (1 H, singlet);

6,54 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,2 Hz);

6,65-6,72 (2 H, multiplet);

6,82 (1 H, dublet, J= 3,4 Hz);

6,91-6,95 (1 H, multiplet);

7,06 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,20-7,37 (6 H, multiplet).

18.10.00

(21c) 3-methoxy-4-(3-{2-thienyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[(*S*)-1-fenylethylamino]-2--thienylmethyl}fenylaminu (930 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (466 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (932 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,42 (3 H, singlet);

4,79 (1 H, singlet);

6,67 (1 H, dublet, J= 3,3 Hz);

6,85-6,90 (1 H, multiplet);

7,06-7,40 (10 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*S*)-1-fenylethylamino]-2--thienylmethyl}fenylaminu (375 mg) a 3,4-dimethoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (185 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (471 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,39 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,81 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,42 (3 H, singlet);

4,90 (1 H, singlet);

6,83-6,87 (1 H, multiplet);

6,95-6,98 (1 H, multiplet);

7,05-7,40 (10 H, multiplet).

18.10.00

(21d) 3-amino-4-(3-{2-thienyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru A 3-methoxy-4-(3-{2-thienyl-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (927 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 4,4 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (654 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,52-3,62 (1 H, multiplet);

4,64 (1 H, singlet);

6,69 (1 H, dublet, J= 3,3 Hz);

6,85-6,90 (1 H, multiplet);

6,99 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,20-7,40 (8 H, multiplet);

7,51 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz).

Teplota tání: 180 °C až 182 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -31,7 (c= 1,00, ethanol).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru B 3-methoxy-4-(3-{2-thienyl-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (465 mg) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 2,2 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (391 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,62-3,72 (1 H, multiplet);

18.10.00

4,76 (1 H, singlet);
6,85-7,00 (3 H, multiplet);
7,20-7,55 (9 H, multiplet).

Teplota tání: 188 °C až 190 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +23,4 (c= 1,00, ethanol).

Příklad 22

3-amino-4-(3-{2-thienyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-646)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu 21 byla provedena reakce (3-nitrofenyl)-2-thienylketonu (2,0 g) a (*R*)-1-fenylethylaminu (1,94 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (1,25 g) a izomer B sloučeniny uvedené v titulu (762 mg).

Izomer A:

Teplota tání: 162 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +32,4 (c= 1,00, ethanol).

Izomer B:

Teplota tání: 190 °C až 192 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -18,7 (c= 1,00, ethanol).

Příklad 23

3-amino-4-(3-{2-pyridyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-691)

(23a) *N*-[(3-nitrofenyl)-4-pyridylmethyl]-*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce (3-nitrofenyl)-4-pyridylketonu (2,0 g),

18.10.00

(*S*)-1-fenylethylaminu (2,24 ml), triethylaminu (4,89 ml) a chloridu titaničitého (1,16 ml), čímž byl získán iminový derivát.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce tohoto iminového derivátu, kyanohydroboritanu sodného (2,21 g) a kyseliny octové (0,76 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (1,09 g) ve formě světle žlutého oleje a izomeru B sloučeniny uvedené v titulu (1,02 g) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,41 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,67 (1 H, singlet);

7,19-7,37 (7 H, multiplet);

7,42 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);

7,55 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);

8,08 (1 H, dublet dubletů, J= 1,9 Hz, 7,9 Hz);

8,19 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);

8,60-8,61 (2 H, multiplet).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,40 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,69 (1 H, singlet);

7,19-7,38 (7 H, multiplet);

7,53 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

7,63 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

8,14-8,17 (1 H, multiplet);

8,20-8,21 (1 H, multiplet);

8,50-8,52 (2 H, multiplet).

(23b) 3-{[(*S*)-1-fenylethylamino]-4-pyridylmethyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru A *N*-[(3-nitrofenyl)-4-pyridylmethyl]--*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]aminu (1,09 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,57 g) a hydroboritanu sodného (500 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (752 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);

4,49 (1 H, singlet);

6,52-6,56 (2 H, multiplet);

6,60 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);

7,04 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,19-7,36 (7 H, multiplet);

8,53-8,54 (2 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru B *N*-[(3-nitrofenyl)-4-pyridylmethyl]--*N*-[(*S*)-1-fenylethyl]aminu (1,02 g), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,47 g) a hydroboritanu sodného (470 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (694 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,72 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,47 (1 H, singlet);

6,57-6,64 (3 H, multiplet);

7,12 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,22-7,35 (7 H, multiplet);

8,45-8,46 (2 H, multiplet).

(23c) 3-methoxy-4-(3-{4-pyridyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[(*S*)-1-fenylethylamino]-4--pyridylmethyl}fenylaminu (745 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (373 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (805 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,40 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,42 (3 H, singlet);

4,59 (1 H, singlet);

7,03 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,14-7,37 (10 H, multiplet);

8,56-8,57 (2 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*S*)-1-fenylethylamino]-4--pyridylmethyl}fenylaminu (690 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (355 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (604 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,40 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,41 (3 H, singlet);

4,60 (1 H, singlet);

7,05 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,21-7,36 (10 H, multiplet);

8,47-8,48 (2 H, multiplet).

(23d) 3-amino-4-(3-{4-pyridyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru A 3-methoxy-4-(3-{4-pyridyl-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (800 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 3,8 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (625 mg) ve formě oranžové pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,49 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,49 (1 H, singlet);

6,93 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

7,21-7,44 (10 H, multiplet);

8,50 (2 H, dublet, J= 5,3 Hz).

Teplota tání: 152 °C až 154 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +16,8 (c= 1,00, ethanol).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce izomeru B 3-methoxy-4-(3-{4-pyridyl-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (600 mg) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 3,0 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (412 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,57 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,49 (1 H, singlet);
6,99 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
7,20-7,35 (9 H, multiplet);
7,42 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
8,43 (2 H, dublet, J= 5,7 Hz).

Teplota tání: 168 °C až 171 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +23,5 (c= 1,00, ethanol).

Příklad 24

3-amino-4-(3-{2-pyridyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-691)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu 23 byla provedena reakce (3-nitrofenyl)-4-pyridylketonu (2,0 g) a (*R*)-1-fenylethylaminu, čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu a izomer B sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Teplota tání: 109 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -16,1 (c= 1,0, ethanol).

Izomer B:

Teplota tání: 141 °C až 143 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -3,87 (c= 0,1, ethanol).

Příklad 25

3-amino-4-(3-{(3,4-dimethoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion a jeho hydrochlorid (sloučenina č. 2-1397)

(25a) 3-{(3,4-dimethoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamin

Do suspenze 3,4-dimethoxy-3'-nitrobenzofenonu (2,0 g) a hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (2,48 g) v bezvodém dichlormethanu (60 ml) byl přidán triethylamin (5,82 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (0,92 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin za laboratorní teploty, pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a nerozpustné podíly byly odfiltrovány. Filtrát byl oddělen a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušeny bezvodým síranem sodným. Nakonec byl roztok odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát ve formě oleje.

Do roztoku tohoto oleje v ethanolu (100 ml) byl přidán hexahydrát chloridu nikelnatého (3,31 g). Za chlazené ledovou lázní byl do reakční směsi v několika částech přidán tetrahydroboritan sodný (1,11 g) a vzniklá reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 3 hodin. Pak byla do reakční směsi přidána voda a ethylacetát a nerozpustné podíly byly odfiltrovány. Filtrát byl oddělen a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušeny bezvodým síranem sodným. Nakonec byl roztok odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí cyklohexanu a ethylacetátu (5 : 1, objemově), čímž byla

získána sloučenina uvedená v titulu (1,45 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,317 a 1,325 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz, 6,6 Hz);

3,59-3,69 (1 H, multiplet);

3,81, 3,83, 3,85 a 3,88 (celkem 6 H, singlet každý);

4,42 a 4,44 (celkem 1 H, singlet každý);

6,50-7,17 (10 H, multiplet).

(25b) 3-methoxyfenyl-4-(3-{(3,4-dimethoxyfenyl)-[1-(3,4--difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(3,4-dimethoxyfenyl)-[1-(3,4--difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (500 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (357 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (450 mg) ve formě hnědé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33-1,37 (3 H, multiplet);

3,63-3,66 (1 H, multiplet);

3,82, 3,83, 3,85 a 3,89 (celkem 6 H, singlet každý);

4,45 (3 H, singlet);

4,50 a 4,55 (celkem 1 H, singlet každý);

6,75-7,34 (10 H, multiplet).

(25c) 3-amino-4-(3-{(3,4-dimethoxyfenyl)-[1-(3,4-difluor-fenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxyfenyl-4-(3-{(3,4-dimethoxy-fenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (450 mg) (připraveného postupem popsaným

v kroku (b) tohoto příkladu) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (298 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,27-1,30 (3 H, multiplet);

3,50-3,60 (1 H, multiplet);

3,68, 3,70, 3,72 a 3,73 (celkem 6 H, singlet každý);

4,38 a 4,45 (celkem 1 H, singlet každý);

6,82-7,01 (4 H, multiplet);

7,07-7,10 (1 H, multiplet);

7,18-7,43 (5 H, multiplet).

Teplota tání: 134 °C až 136 °C.

(25d) Hydrochlorid 3-amino-4-(3-{(3,4-dimethoxyfenyl)-[1--(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu

Do roztoku 3-amino-4-(3-{(3,4-dimethoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (145 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethylacetátu (5 ml) byl přidán chlorovodík v ethylacetátu (4 M, 1 ml). Vzniklá směs byla míchána po dobu 15 minut. Po této době byla sraženina odfiltrována a promyta diethyletherem, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (155 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,65-1,66 (3 H, multiplet);

3,73, 3,76, 3,80 a 3,81 (celkem 6 H, singlet každý);

4,21-4,30 (1 H, multiplet);

5,06-5,21 (1 H, multiplet);

6,95-7,00 (celkem 1 H, dublet, J = 6,95 Hz, 7,00 Hz);

7,07-7,12 (1 H, multiplet);

7,23-7,58 (8 H, multiplet).

Teplota tání: 134 °C až 136 °C.

Příklad 26

3-amino-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1299)

(26a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-fluorfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-3'-nitrobenzofenonu (2,0 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (3,16 g), triethylaminu (6,82 ml), chloridu titaničitého (1,08 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,28 g) a kyseliny octové (0,7 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (3,03 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz, 6,6 Hz);

3,59 a 3,63 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz, 6,8 Hz);

4,65 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,87-7,00 (2 H, multiplet);

7,03-7,16 (3 H, multiplet);

7,19-7,26 (2 H, multiplet);

7,41 a 7,51 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,0 Hz, 8,0 Hz);

7,57 a 7,63 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,9 Hz, 7,9 Hz);

8,04-8,14 (1 H, multiplet);

8,20-8,23 (1 H, multiplet).

(26b) 3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (15b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-fluorfenyl)-methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (3,0 g)

(připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (10 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,0 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,24 g) a reakční směs byla čištěna tak, že byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (630 mg) ve formě světle žlutého oleje a izomer B sloučeniny uvedené v titulu (580 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,45 (1 H, singlet);

6,56-6,59 (2 H, multiplet);

6,64 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);

6,90-6,97 (3 H, multiplet);

7,06-7,14 (3 H, multiplet);

7,23 (2 H, dublet dubletů, J= 3,0 Hz, 5,5 Hz).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,47 (1 H, singlet);

6,52 (1 H, dublet, J= 10,0 Hz);

6,58 (1 H, singlet);

6,63 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);

6,89-6,93 (1 H, multiplet);

6,98-7,13 (5 H, multiplet);

7,22-7,28 (2 H, multiplet).

(26c) 3-methoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-

18.10.00

-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (520 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (20 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (174 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (650 mg) ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,44 (3 H, singlet);

4,57 (1 H, singlet);

6,92-6,98 (3 H, multiplet);

7,06-7,15 (3 H, multiplet);

7,18-7,35 (5 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4--difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (550 mg) v methanolu (20 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (439 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (670 mg) ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,45 (3 H, singlet);

4,56 (1 H, singlet);

6,91-6,95 (1 H, multiplet);

7,02-7,14 (6 H, multiplet);

7,24-7,27 (4 H, multiplet).

18.10.00

(26d) 3-amino-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-methoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (630 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (20 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 5 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (366 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,58 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

4,49 (1 H, singlet);

6,99 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,05-7,10 (3 H, multiplet);

7,27 (1 H, dublet dubletů, J= 7,7 Hz, 7,9 Hz);

7,30-7,42 (6 H, multiplet).

Teplota tání: 204 °C až 206 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (630 mg) v ethanolu (20 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 5 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (362 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,27 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,48-3,52 (1 H, multiplet);

4,48 (1 H, singlet);

18.10.00

6,93 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,05-7,08 (1 H, multiplet);

7,14 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz)

7,21 (1 H, dublet dubletů, J= 7,7 Hz, 7,9 Hz);

7,30 (1 H, singlet);

7,33-7,41 (5 H, multiplet).

Teplota tání: 210 °C až 212 °C.

Příklad 27

3-amino-4-(3-{(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-802)

(27a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(3-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1--(3-fluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (2,0 g), hydrochloridu (*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylaminu (2,73 g), triethylaminu (6,50 ml), chloridu titaničitého (1,03 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,15 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,93 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 a 1,39 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz, 6,7 Hz);

3,62 a 3,71 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz, 6,6 Hz);

3,76 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

4,64 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,75-6,86 (3 H, multiplet);

6,91-7,04 (3 H, multiplet);

7,20-7,33 (2 H, multiplet);

7,39 a 7,48 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,8 Hz, 7,9 Hz);

18.10.00

7,61 a 7,68 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz, 8,1 Hz);

8,02-8,12 (1 H, multiplet);

8,23 a 8,26 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,8 Hz a 1,9 Hz).

(27b) 3-{(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-*N*-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]aminu (2,79 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,49 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,17 g) a reakční směs byla čištěna kolonovou chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází gradientem směsi toluenu a ethylacetátu (8 : 1, objemově až 5 : 1, objemově) a chromatografií na reverzní fázi na Lobarově koloně mobilní fází směsí acetonitrilu a pufrovaného roztoku kyseliny octové (voda/kyselina octová/triethylamin = 1000 : 2 : 2) (35 : 65, objemově), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (700 mg) ve formě žlutého oleje a izomer B sloučeniny uvedené v titulu (220 mg) ve formě žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,71 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,75 (3 H, singlet);

4,49 (1 H, singlet);

6,57 (1 H, dublet dubletů, J= 1,9 Hz, 8,2 Hz);

6,64 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz);

6,69-6,73 (2 H, multiplet);

6,85-6,95 (3 H, multiplet);

7,00-7,04 (2 H, multiplet);

18.10.00

7,06-7,18 (2 H, multiplet);
7,24-7,30 (1 H, multiplet).

Izomer B:
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,68 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,79 (3 H, singlet);
4,48 (1 H, singlet);
6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 2,2 Hz, 7,8 Hz);
6,62 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);
6,67 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
6,78 (1 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,0 Hz);
6,88-7,05 (6 H, multiplet);
7,21-7,30 (2 H, multiplet).

(27c) 3-methoxy-4-(3-{(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-{(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamïnu (640 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (20 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (519 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (800 mg) ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A:
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,75 (3 H, singlet);
4,43 (3 H, singlet);
4,60 (1 H, singlet);
6,73-6,76 (1 H, multiplet);
6,84-6,86 (2 H, multiplet);

18.10.00

6,92-7,01 (3 H, multiplet);
7,11-7,33 (6 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-{(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1--(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (210 mg) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (170 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (267 mg) ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,69 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,80 (3 H, singlet);
4,44 (3 H, singlet);
4,56 (1 H, singlet);
6,80-7,10 (8 H, multiplet);
7,22-7,31 (4 H, multiplet).

(27d) 3-amino-4-(3-{(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-methoxy-4-(3-{(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (200 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (10 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (147 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,59 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);
3,70 (3 H, singlet);

18.10.00

4,48 (1 H, singlet);
6,73-6,75 (1 H, multiplet);
6,87-7,43 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 155 °C až 156 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +13,2 (c= 0,5, ethanol).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (200 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (10 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (158 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,56 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);
3,73 (3 H, singlet);
4,44 (1 H, singlet);
6,78-6,80 (1 H, multiplet);
6,87-7,43 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 171 °C až 173 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -60,3 (c= 0,5, ethanol).

Příklad 28

2-[3,4-dioxo(2-{3-(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-1-cyklobutenylamino]ethansulfonová kyselina (sloučenina č. 2-2918)

18.10.00

Roztok izomeru A 3-methoxy-4-(3-{(3-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (200 mg) (připraveného postupem popsaným v příkladu 27(c)), 2-aminoethansulfonové kyseliny (109 mg) a triethylaminu (0,12 ml) ve směsi ethanolu (5 ml) a vody (2 ml) byl míchán za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny.Reakční směs pak byla zředěna ethylacetátem a promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla oddělena, vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl promyt diethyletherem a vysušen, čímž byla získána sodná sůl (výtěžek 40 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu (130 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,72 (2 H, triplet, J= 6,0 Hz);

3,59 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,70 (3 H, singlet);

3,89 (2 H, široký);

4,46 (1 H, singlet);

6,73 (1 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,1 Hz);

6,86-7,42 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 240 °C až 244 °C.

Příklad 29

3-amino-4-(3-{(2-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-797)

(29a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(2-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 2-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (2,0 g), hydrochloridu (*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylaminu (2,73 g),

18.10.00

triethylaminu (6,50 ml), chloridu titaničitého (1,03 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,15 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (3,10 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz, 6,6 Hz);

3,53 a 3,70 (1 H, multiplet);

3,70 a 3,72 (celkem 3 H, singlet každý);

4,87 a 5,12 (celkem 1 H, singlet každý);

6,81-7,08 (5 H, multiplet);

7,20-7,47 (4 H, multiplet);

7,60 a 7,70 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,0 Hz, 7,4 Hz);

8,00 a 8,07 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,9 Hz, 8,2 Hz a 1,8 Hz, 7,8 Hz);

8,26 a 8,28 (celkem 1 H, dublet každý, J= 2,1 Hz, 1,9 Hz).

(29b) 3-{(2-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(2-methoxyfenyl)-methyl]-*N*-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]aminu (2,96 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,70 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,24 g) a reakční směs byla čištěna kolonovou chromatografií na HPLC na reversní fázi mobilní fází směsí acetonitrilu a pufrovaného roztoku kyseliny octové (voda/kyselina octová/triethylamin = 1000 : 2 : 2) (40 : 60, objemově), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (540 mg) ve formě žlutého oleje a izomer B sloučeniny uvedené v titulu (800 mg) ve formě žlutého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

18.10.00

3,67 (3 H, singlet);
4,85 (1 H, singlet);
6,48-6,50 (1 H, multiplet);
6,68-6,70 (2 H, multiplet);
6,85-7,06 (6 H, multiplet);
7,16-7,35 (3 H, multiplet).

Izomer B:
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,71-3,76 (1 H, multiplet);
3,73 (3 H, singlet);
4,95 (1 H, singlet);
6,55-6,58 (1 H, multiplet);
6,73-7,28 (11 H, multiplet).

(29c) 3-methoxy-4-(3-{(2-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-{(2-methoxyfenyl)-[(*S*)-1--(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (400 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (324 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (470 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A:
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,68 (3 H, singlet);
4,42 (3 H, singlet);
4,85 (1 H, singlet);
6,89-7,12 (7 H, multiplet);
7,18-7,31 (5 H, multiplet).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-{(2-methoxyfenyl)-[(*S*)-1--(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (730 mg) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (592 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (850 mg) ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,72 (3 H, singlet);

4,40 (3 H, singlet);

5,05 (1 H, singlet);

6,82 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

6,86-7,04 (4 H, multiplet);

7,15-7,32 (7 H, multiplet).

(29d) 3-amino-4-(3-{(2-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-methoxy-4-(3-{(2-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (390 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (10 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 2 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (323 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($DMSO-d_6$) δ ppm:

1,27 (3 H, dublet, J= 6,5 Hz);

3,53 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,62 (3 H, singlet);

4,86 (1 H, singlet);

6,87 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

18.10.00

6,94-7,25 (8 H, multiplet);
7,31-7,37 (1 H, multiplet);
7,46 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);
7,55 (1 H, dublet, J= 7,2 Hz).

Teplota tání: 187 °C až 189 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -13,2 (c= 0,5, ethanol).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{(2-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) v ethanolu (10 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 2 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (235 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,28 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,58-3,62 (1 H, multiplet);
3,67 (3 H, singlet);
4,90 (1 H, singlet);
6,88-6,95 (3 H, multiplet);
7,04 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,15-7,36 (5 H, multiplet);
7,40-7,45 (2 H, multiplet).

Teplota tání: 190 °C až 193 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +69,7 (c= 0,5, ethanol).

18.10.00

Příklad 30

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-cyklohexylamino-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-436)

(30a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--cyklohexylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (2,0 g), hydrochloridu (*R*)-1-cyklohexylethylaminu (2,36 ml), triethylaminu (4,33 ml), chloridu titaničitého (1,03 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,15 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,68 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,97-1,82 (14 H, multiplet);

2,30-2,42 (1 H, multiplet);

3,77 a 3,78 (celkem 3 H, singlet každý);

5,00 a 5,02 (celkem 1 H, singlet každý);

6,83-6,87 (2 H, multiplet);

7,26-7,29 (2 H, multiplet);

7,41-7,46 (1 H, multiplet);

7,76 (1 H, dublet dubletů, J= 8,0 Hz, 8,2 Hz);

8,05 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);

8,30-8,34 (1 H, multiplet).

(30b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-cyklohexylethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-*N*-[(*R*)-1-cyklohexyl)ethyl]aminu (2,60 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,35 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,12 g), čímž byla získána

18.10.00

sloučenina uvedená v titulu (1,83 g) ve formě bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,95-1,74 (14 H, multiplet);

2,34-2,44 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,77 (celkem 3 H, singlet každý);

4,82 (1 H, singlet);

6,50-6,53 (1 H, multiplet);

6,73 (1 H, singlet);

6,76-6,84 (3 H, multiplet);

7,03-7,09 (1 H, multiplet);

7,29-7,31 (2 H, multiplet).

(30c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-cyklohexylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-cyklohexylethylamino]methyl}fenylaminu (1,65 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,39 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,77 g) ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,96-1,36 (9 H, multiplet);

1,64-1,75 (5 H, multiplet);

2,38 (1 H, kvartet, J= 5,9 Hz);

3,77 a 3,78 (celkem 3 H, singlet každý);

4,46 (3 H, singlet);

4,91 (1 H, singlet);

6,82-6,86 (2 H, multiplet);

7,11-7,33 (6 H, multiplet).

19.10.00

(30d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-cyklohexylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)--[(*R*)-1-cyklohexylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (500 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (20 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 5 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (412 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

0,94-1,37 (9 H, multiplet);

1,60-1,77 (5 H, multiplet);

2,24-2,25 (1 H, multiplet);

3,71 (3 H, singlet);

4,87 (1 H, singlet);

6,85 (2 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,02-7,39 (6 H, multiplet).

Teplota tání: 194 °C až 196 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: -49,5 (c= 0,5, ethanol).

Příklad 31

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-cyklohexylaminoethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-436)

(31a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[(*S*)-1--cyklohexylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (2,0 g), hydrochloridu (*S*)-1-cyklohexylethylaminu (2,44 g), triethylaminu (4,33 ml), chloridu titaničitého (1,03 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,15 g) a kyseliny octové

18.10.00

(0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,73 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,97-1,82 (14 H, multiplet);

2,30-2,42 (1 H, multiplet);

3,77 a 3,78 (celkem 3 H, singlet každý);

5,00 a 5,02 (celkem 1 H, singlet každý);

6,82-6,87 (2 H, multiplet);

7,27-7,29 (2 H, multiplet);

7,41-7,46 (1 H, multiplet);

7,76 (1 H, dublet dubletů, J= 7,9 Hz, 8,2 Hz);

8,03-8,06 (1 H, multiplet);

8,30-8,34 (1 H, multiplet).

(31b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-cyklohexylethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-*N*-[(*S*)-1-cyklohexyl)ethyl]aminu (2,63 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,39 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,14 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,42 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,93-1,38 (9 H, multiplet);

1,64-1,74 (5 H, multiplet);

2,34-2,45 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,77 (celkem 3 H, singlet každý);

4,82 (1 H, singlet);

6,50-6,53 (1 H, multiplet);

6,73 (1 H, singlet);

6,76-6,83 (3 H, multiplet);

7,04-7,10 (1 H, multiplet);

7,30 (2 H, dublet dubletů, J= 1,3 Hz, 8,6 Hz).

18.10.00

(31c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-cyklohexylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-cyklohexylethylamino]methyl}fenylaminu (1,35 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,13 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,01 g) ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,96-1,36 (9 H, multiplet);

1,64-1,75 (5 H, multiplet);

2,38 (1 H, kvartet, J= 5,6 Hz);

3,77 a 3,78 (celkem 3 H, singlet každý);

4,46 (3 H, singlet);

4,91 (1 H, singlet);

6,82-6,86 (2 H, multiplet);

7,18-7,33 (6 H, multiplet).

(31d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-cyklohexylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*S*)-1-cyklohexylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (960 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (20 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 5 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (780 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

0,89-1,37 (9 H, multiplet);

1,60-1,77 (5 H, multiplet);

2,22-2,29 (1 H, multiplet);

3,70 (3 H, singlet);

4,87 (1 H, singlet);

18.10.00

6,85 (2 H, dublet, J= 8,2 Hz);
7,01-7,39 (6 H, multiplet).

Teplota tání: 191 °C až 193 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$: +58,9 (c= 0,55, ethanol).

Příklad 32

3-amino-4-(3-{cyklohexyl-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1252)

(32a) 3-{cyklohexyl-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (25a), byla provedena reakce cyklohexyl-3-nitrofenylketonu (3,0 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (4,98 g), triethylaminu (10,8 ml), chloridu titaničitého (1,70 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (6,11 g) a kyanohydroboritanu sodného (2,05 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,59 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
0,81-1,69 (12 H, multiplet);
1,72-1,76 (1 H, multiplet);
2,03 (1 H, dublet, J= 12,7 Hz);
3,31 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);
3,56 (1 H, kvartet, J= 6,4 Hz);
6,49 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);
6,55 (2 H, dublet dubletů, J= 2,5 Hz, 7,3 Hz);
6,90-6,93 (1 H, multiplet);
6,97-7,12 (3 H, multiplet).

19.10.00

(32b) 3-methoxy-4-(3-{(cyklohexyl-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{cyklohexyl-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (500 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (50 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (413 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (650 mg) ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,80-1,65 (12 H, multiplet);

1,75-1,78 (1 H, multiplet);

1,95 (1 H, dublet, J= 6,5 Hz);

3,43 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

3,54 (1 H, kvartet, J= 6,4 Hz);

4,46 (3 H, singlet);

6,87-7,14 (6 H, multiplet);

7,23-7,26 (1 H, multiplet).

(32c) 3-amino-4-(3-{cyklohexyl-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(3-{(cyklohexyl-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v ethanolu (10 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 2 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (230 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

0,76-1,58 (12 H, multiplet);

1,70 (1 H, dublet, J= 12,4 Hz);

2,02 (1 H, dublet, J= 11,6 Hz);

3,37 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

3,52 (1 H, kvartet, J= 6,4 Hz);

18.10.00

6,86 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,05-7,08 (1 H, multiplet);

7,19-7,37 (5 H, multiplet).

Teplota tání: 202 °C až 205 °C.

Příklad 33

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-hydroxyfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1816)

(33a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1--(acetoxyfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (500 mg), hydrochloridu 4-(1-aminoethyl)fenylacetátu (1,0 g), triethylaminu (1,63 ml), chloridu titaničitého (0,26 ml), kyanohydroboritanu sodného (543 mg) a kyseliny octové (0,17 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (215 mg) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz, 6,6 Hz);

2,30 a 2,32 (celkem 3 H, singlet každý);

3,60-3,72 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,64 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,81 a 6,89 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz, 8,7 Hz);

7,04 a 7,07 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,6 Hz, 8,6 Hz);

7,14-7,27 (4 H, multiplet);

7,38 a 7,47 (celkem 2 H, triplet každý, J= 8,0 Hz, 8,0 Hz);

7,57 a 7,66 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,6 Hz, 7,9 Hz);

8,01-8,10 (1 H, multiplet);

8,23-8,27 (1 H, multiplet).

18.10.00

19.10.00

(33b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-acetoxyfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Do roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-*N*-[1-(4-acetoxyfenyl)ethyl]aminu (200 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v ethanolu (10 ml) byl přidán chlorid cínatý (451 mg). Vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Po této době byl k reakční směsi přidán ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Nerozpustné podíly byly odfiltrovány. Filtrát byl rozdělen a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny, promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušeny síranem hořečnatým. Získaný roztok byl odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (170 mg) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,30 (3 H, singlet);

3,53-3,73 (1 H, multiplet);

3,75 a 3,79 (celkem 3 H, singlet každý);

4,47 a 4,49 (celkem 1 H, singlet každý);

6,48-6,87 (6 H, multiplet);

7,01-7,28 (6 H, multiplet).

(33c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-acetoxy-fenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-acetoxy-fenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (160 mg) v methanolu (5 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (116 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (172 mg) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz, 6,7 Hz);

18.10.00

2,31 (3 H, singlet);
3,65-3,70 (1 H, multiplet);
3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);
4,419 a 4,422 (celkem 3 H, singlet každý);
4,58 a 4,59 (celkem 1 H, singlet každý);
6,80 a 6,88 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,5 Hz, 8,7 Hz);
7,00-7,33 (10 H, multiplet).

(33d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-hydroxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Směs roztoku 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4--acetoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu (160 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 2 ml), byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl promyt směsí diethyletheru a ethylacetátu a odfiltrován, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (115 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,23-1,26 (3 H, multiplet);
3,36-3,45 (1 H, multiplet);
3,69 a 3,73 (celkem 3 H, singlet každý);
4,40 a 4,44 (celkem 1 H, singlet každý);
6,70 (2 H, dublet, J= 8,0 Hz);
6,80-7,45 (10 H, multiplet).

Teplota tání: 127 °C až 129 °C.

Příklad 34

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethoxy]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1379)

18.10.00

(34a) [(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl][1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]ether

Do roztoku směsi 1-(3,4-difluorfenyl)ethanolu (920 mg) a 4-methoxy-3'-nitrodifenylmethanolu (151 mg) v bezvodém benzenu (50 ml) bylo přidáno methyltrioxorhenium (VII) (29 mg). Vzniklá reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 3 dnů a pak zahřívána k varu po dobu 4 hodin. Po této době bylo za sníženého tlaku odpařeno rozpouštědlo. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází gradientem směsí cyklohexanu a ethylacetátu 10 : 1 až 8 : 1 objemově, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (160 mg) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,45 a 1,48 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,5 Hz, 6,5 Hz);

3,77 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

4,40 (1 H, kvartet, J= 6,5 H);

5,18 a 5,33 (celkem 1 H, singlet každý);

6,83 a 6,92 (celkem 2 H, dublet každý, J=8,7 Hz, 8,7 Hz);

6,98-7,01 (1 H, multiplet);

7,09-7,22 (4 H, multiplet);

7,41-7,68 (2 H, multiplet);

8,06-8,22 (2 H, multiplet).

(34b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethoxy]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku [(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl][1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]etheru (150 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (10 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (179 mg) a tetrahydroboritanu sodného (60 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (125 mg) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,42 a 1,43 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,4 Hz, 6,5 Hz);

18.10.00

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);
4,36-4,46 (1 H, multiplet);
5,08 a 5,09 (celkem 1 H, singlet každý);
6,52-6,73 (3 H, multiplet);
6,80 a 6,88 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,5 Hz, 8,7 Hz);
6,99-7,23 (6 H, multiplet).

(34c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethoxy]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethoxy]methyl}fenylaminu (115 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (88,5 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (135 mg) ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,44 a 1,46 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,5 Hz, 6,5 Hz);
3,77 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);
4,38-4,42 (1 H, multiplet);
4,436 a 4,441 (celkem 3 H, singlet každý);
5,13 a 5,21 (celkem 1 H, singlet každý);
6,82 a 6,91 (celkem 2 H, dublet každý, J=8,7 Hz, 8,7 Hz);
6,98-7,38 (9 H, multiplet).

(34d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethoxy]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethoxy]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (130 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (104 mg) ve formě žluté pevné látky.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,37 a 1,41 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,4 Hz, 6,5 Hz);
3,70 a 3,74 (celkem 3 H, singlet každý);
4,42 a 4,51 (1 H, multiplet);
5,21 a 5,22 (celkem 1 H, singlet každý);
6,83-6,99 (3 H, multiplet);
7,17-7,46 (8 H, multiplet).

Teplota tání: 170 °C až 172 °C.

Příklad 35

3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion
(sloučenina č. 2-1359)

(35a) *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (6,40 g) a hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (8,71 g) v bezvodém dichlormethanu (120 ml) byl přidán triethylamin (17,3 ml). Pak byl do reakční směsi za chlazení ledovou lázní pomalu po kapkách přidán roztok chloridu titaničitého (3,0 ml) v bezvodém dichlormethanu (30 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok byl přefiltrován přes křemelinu, která napomáhá odstranění nerozpustných materiálů a ethylacetátová vrstva byla z filtrátu oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (10,7 g) ve formě tmavě hnědého oleje.

18.10.00

Do roztoku tohoto oleje v methanolu (80 ml) byl přidán kyanohydroboritan sodný (6,28 g) a kyselina octová (2,1 ml). Vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a pak byla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl neutralizován vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a třikrát extrahován ethylacetátem. Spojené ethylacetátové vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušeny bezvodým síranem sodným. Výsledný roztok byl odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (8 : 1, objemově), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (7,17 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 a 1,36 (3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,54-3,82 (1 H, multiplet);

3,77 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

4,60 a 4,66 (celkem 1 H, singlet každý);

6,82 a 6,90 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

6,80-7,17 (3 H, multiplet);

7,15 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,40 a 7,49 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz);

7,59 a 7,65 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,0 Hz);

8,02 a 8,10 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,9 Hz, 8,0 Hz);

8,22 a 8,24 (celkem 1 H, dublet každý, J= 1,9 Hz).

(35b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (15b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-nitrofenyl)-(4-(methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (6,84 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (140 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého

18.10.00

(8,26 g) a hydroboritanu sodného (2,60 g) a následným čištěním byl získán méně polární izomer A (2,35 g) ve formě žlutého oleje a polárnější izomer B (3,16 g) ve formě žlutého oleje sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,44 (1 H, singlet);

6,58 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);

6,61 (1 H, singlet);

6,67 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

6,79 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,79-7,21 (4 H, multiplet);

7,18 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,62 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

4,44 (1 H, singlet);

6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 1,7 Hz, 7,3 Hz);

6,61 (1 H, dublet, J= 1,7 Hz);

6,65 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

6,91-7,23 (4 H, multiplet);

7,19 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz).

(35c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-

18.10.00

-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (252 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (8 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (194 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (301 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, singlet);

6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,90-7,34 (7 H, multiplet);

7,17 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-{(4-methoxyfenyl)-[1--(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (247 mg) v methanolu (10 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (190 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (259 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,52 (1 H, singlet);

6,89 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,89-7,52 (7 H, multiplet);

7,17 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

18.10.00

Příklad 36

3-(*N*-methylamino)-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-2478)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (178 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) příkladu 35) v ethanolu (7,5 ml) a roztoku methylaminu v ethanolu (2 M, 2,5 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (130 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,5 Hz);

3,21 (3 H, singlet);

3,51 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,73 (3 H, singlet);

4,39 (1 H, singlet);

6,87 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);

6,91 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

6,94-7,57 (6 H, multiplet);

7,25 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz).

Příklad 37

3-(*N*,*N*-dimethylamino)-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-2676)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (181 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) příkladu 35) v ethanolu (5 ml) a roztoku dimethylaminu v methanolu (2 M, 2,5 ml), čímž byla získána

18.10.00

sloučenina uvedená v titulu (143 mg) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,5 Hz);

3,21 (6 H, singlet);

3,51 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,72 (3 H, singlet);

4,38 (1 H, singlet);

6,87 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);

6,95 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

6,98-7,54 (6 H, multiplet);

7,25 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz).

Příklad 38

3-amino-4-[*N*-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenyl)-*N*-methylamino]-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-2142)

(38a) Methyl ester kyseliny (3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenyl)karbamové

Do roztoku 3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (připraveného postupem popsaným v kroku (b) příkladu 35) v *N,N*-dimethylacetamidu (10 ml) byl za chlazení ledovou lázní přikapán methylchloroformiát (1,1 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny, po této době do ní byl přidán vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva byla třikrát extrahována ethylacetátem. Spojené ethylacetátové vrstvy byly promyty vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny bezvodým síranem sodným a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (4 : 1, objemově), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (563 mg) ve formě bezbarvého oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,3 Hz);

3,62 (1 H, kvartet, J= 6,3 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

3,85 (3 H, singlet);

4,56 (1 H, singlet);

6,91 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,78-7,30 (9 H, multiplet).

(38b) *N*-methyl-*N*-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenyl)amin

Směs roztoku methyl esteru kyseliny (3-{(4-methoxyfenyl)--[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenyl)karbamové (560 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v tetrahydrofuranu (15 ml) a tetradydridohlinitanu litného (250 mg), byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Po přidání dekahydrátu síranu sodného (4,0 g) za chlazení ledovou lázní byla reakční směs přefiltrována přes křemelinový filtr. Filtrát byl vysušen bezvodým síranem sodným a odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (4 : 1, objemově), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (215 mg) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,73 (3 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

4,47 (1 H, singlet);

6,85 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,80-7,26 (7 H, multiplet);

7,21 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

18.10.00

(38c) 3-methoxy-4-[*N*-methyl-*N*-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1--(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino]-3-cyklobuten--1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku *N*-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluor-fenyl)ethylamino]methyl}fenyl)*N*-methylaminu (210 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (12 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (117 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (192 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,68-3,72 (1 H, multiplet);

3,81 (3 H, singlet);

4,18-4,32 (3 H, široký);

4,53 (1 H, singlet);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,90-7,28 (7 H, multiplet);

7,18 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

(38d) 3-amino-4-[*N*-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluor-fenyl)ethylamino]methyl}fenyl)-*N*-methylamino]-3-cyklobuten--1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-[*N*-methyl-*N*-(3-{(4--methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenyl-amino]-3-cyklobuten-1,2-dionu (188 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (6 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 2 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (140 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,5 Hz);

3,53 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,61 (3 H, singlet);
3,72 (3 H, singlet);
4,44 (1 H, singlet);
6,87 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);
6,98 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,05-7,48 (6 H, multiplet);
7,27 (2 H, dublet, J= 8,0 Hz).

Teplota tání: 164 °C až 167 °C.

Příklad 39

3-amino-4-(4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-208)

(39a) *N*-[(4-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-nitro-4'-methoxybenzofenonu (2,13 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (2,90 g), triethylaminu (5,8 ml), chloridu titaničitého (1,0 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,09 g) a kyseliny octové (0,7 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (3,21 g) ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 a 1,35 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);
3,58 a 3,66 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);
3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);
4,61 a 4,64 (celkem 1 H, singlet každý);
6,82 a 6,88 (celkem 2 H, dublet každý, J= 7,9 Hz);
6,85-7,18 (5 H, multiplet);
7,54 a 7,56 (celkem 2 H, dublet každý, J= 7,8 Hz);
8,09 a 8,19 (celkem 2 H, dublet každý, J= 7,80 Hz).

(39b) 4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-nitrofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (3,20 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (60 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,82 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,21 g) a po čištění byl získán méně polární izomer A (720 mg) ve formě světle žlutého oleje a polárnější izomer B (805 mg) ve formě světle žlutého oleje sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,51 (3 H, singlet);

4,54 (1 H, singlet);

6,80 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,89-7,32 (7 H, multiplet);

7,16 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

4,44 (1 H, singlet);

6,58 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,02-7,20 (3 H, multiplet);

7,03 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);

7,18 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

18.10.00

(39c) 3-methoxy-4-(4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru A 4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (710 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku. (b) tohoto příkladu) v methanolu (15 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (410 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (597 mg) ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,51 (3 H, singlet);

4,54 (1 H, singlet);

6,80 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,89-7,32 (7 H, multiplet);

7,16 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku izomeru B 4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (790 mg) v methanolu (15 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (456 mg), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (480 mg) ve formě bílé pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,49 (3 H, singlet);

4,51 (1 H, singlet);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

6,85-7,28 (7 H, multiplet);
7,17 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz).

(39d) 3-amino-4-(4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A 3-methoxy-4-(4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (570 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1,5 ml), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (246 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,27 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,52 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,67 (3 H, singlet);
4,40 (1 H, singlet);
6,81 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,02-7,42 (7 H, multiplet);
7,20 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 146 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B 3-methoxy-4-(4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (390 mg) v ethanolu (5 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 5 ml), čímž byl získán izomer B sloučeniny uvedené v titulu (298 mg) ve formě bílé pevné látky.

Izomer B:

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

18.10.00

1,26 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,51 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,73 (3 H, singlet);

4,39 (1 H, singlet);

6,87 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,03-7,42 (7 H, multiplet);

7,23 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 205 °C (rozkl.).

Příklad 40

3-amino-4-(2-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-86)

(40a) 2-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 2-amino-4'-methoxybenzofenonu (2,12 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (2,60 g), triethylaminu (7,8 ml), chloridu titaničitého (1,1 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,34 g) a kyseliny octové (0,8 ml), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (2,05 g) ve formě bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,61-3,74 (1 H, multiplet);

3,78 a 3,83 (celkem 3 H, singlet každý);

4,11 a 4,14 (celkem 1 H, singlet každý);

6,59-7,24 (9 H, multiplet);

6,84 a 6,92 (celkem 2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

18.10.00

(40b) 3-methoxy-4-(2-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 2-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (1,30 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (20 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,05 g), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (952 mg) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,51 a 1,53 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,5 Hz);

3,61-3,73 (1 H, multiplet);

3,84 a 3,91 (celkem 3 H, singlet každý);

4,55 a 4,57 (celkem 3 H, singlet);

3,73 a 4,84 (celkem 1 H, singlet každý);

6,64-7,37 (11 H, multiplet).

(40c) 3-amino-4-(2-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(2-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (450 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methylenchloridu (6 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 3 ml), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (204 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29-1,32 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,5 Hz);

3,45-3,59 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,5 Hz);

3,69 a 3,74 (celkem 3 H, singlet);

4,77 (1 H, singlet);

6,84-6,91 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,6 Hz);

6,97-7,34 (9 H, multiplet).

18.10.00

Teplota tání: 106 °C až 111 °C (rozkl.).

Příklad 41

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-2027)

(41a) *N*-[(3-kyanofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-kyano-4'-methoxybenzofenonu (1,40 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (1,83 g), triethylaminu (4,1 ml), chloridu titaničitého (0,7 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,49 g) a kyseliny octové (0,5 ml), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (2,16 g) ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 a 1,35 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,57 a 3,63 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

3,77 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

4,52 a 4,58 (celkem 1 H, singlet každý);

6,81 a 6,89 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

6,87-7,52 (8 H, multiplet);

7,63 a 7,68 (celkem 1 H, singlet každý).

(41b) *N*-[(3-aminomethylfenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]amin

Do roztoku *N*-[(3-kyanofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (1,65 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v bezvodém tetrahydrofuranu (20 ml) byl za chlazení ledovou lázní přidán roztok tetrahydridohlinitanu litného v tetrahydrofuranu (1 M, 15 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 4 hodin za laboratorní teploty. Pak byl do reakční směsi přidán

dekahydrát síranu sodného (15 g) a nerozpustné částice byly odfiltrovány přes křemelinový filtr. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí dichlormethanu a methanolu (20 : 1, objemově), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (1,59 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

3,80 a 3,85 (celkem 2 H, singlet);

4,53 a 4,56 (celkem 1 H, singlet každý);

6,79 a 6,86 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,5 Hz);

6,89-7,32 (9 H, multiplet).

(41c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku *N*-[(3-aminomethylfenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (280 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (80 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (216 mg), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (272 mg) ve formě bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,57-3,68 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,37 a 4,38 (celkem 3 H, singlet každý);

4,47-4,60 (2 H, široký);

4,53 a 4,57 (celkem 1 H, singlet každý);

6,80 a 6,88 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,5 Hz);

18.10.00

6,88-7,35 (9 H, multiplet).

(41d) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (268 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (4 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 4 ml), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (160 mg) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,0 Hz);

3,38-3,51 (1 H, multiplet);

3,68 a 3,72 (celkem 3 H, singlet každý);

4,41 a 4,42 (celkem 1 H, singlet každý);

4,55-4,72 (2 H, široký);

6,80 a 6,85 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,5 Hz);

6,94-7,38 (9 H, multiplet).

Teplota tání: 191 °C až 194 °C.

Příklad 42

3-(*N*-methylamino)-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-2583)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) příkladu 41) v methanolu (5 ml) a roztoku methylaminu v methanolu (2 M, 5 ml), čímž byla získána směs

18.10.00

diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (190 mg) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,0 Hz);

3,11 (3 H, singlet);

3,42-3,53 (1 H, multiplet);

3,68 a 3,72 (celkem 3 H, singlet každý);

4,41 a 4,42 (celkem 1 H, singlet každý);

4,63 a 4,66 (celkem 2 H, singlet každý);

6,80 a 6,85 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,6 Hz);

6,98-7,38 (9 H, multiplet).

Teplota tání: 101 °C až 103 °C.

Příklad 43

3-amino-4-(4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 3-292)

(43a) *N*-[(4-kyanofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-kyano-4'-methoxybenzofenonu (1,18 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (1,54 g), triethylaminu (3,6 ml), chloridu titaničitého (0,4 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,25 g) a kyseliny octové (0,4 ml), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (1,76 g) ve formě bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 a 1,34 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,5 Hz);

3,51-3,67 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,55 a 4,59 (celkem 1 H, singlet každý);

6,80 a 6,88 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,5 Hz);

6,80-7,18 (3 H, multiplet);
7,12 a 7,13 (celkem 2 H, dublet každý, J= 7,9 Hz);
7,41 a 7,44 (celkem 2 H, dublet každý, J= 7,9 Hz);
7,54 a 7,62 (celkem 2 H, dublet, J= 7,9 Hz).

(43b) Dihydrochlorid *N*-[(4-aminomethylfenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu

Do roztoku *N*-[(4-kyanofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (1,74 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v bezvodém tetrahydrofuranu (40 ml) byl za chlazení ledovou lázní přidán tetrahydridohlinitan litný (700 mg). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin za laboratorní teploty. Pak byl do reakční směsi přidán dekahydrát síranu sodného (10 g) a nerozpustné částice byly odfiltrovány přes křemelinový filtr. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v malém množství diethyletheru a byl k němu přidán roztok chlorovodíku v ethyacetátu (4 M, 3 ml). Sraženina byla odfiltrována, promyta diethyletherem a vysušena, čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (2,01 g) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,71 (3 H, dublet, J= 6,3 Hz);
3,73 a 3,75 (celkem 3 H, singlet každý);
3,91-4,06 (2 H, multiplet);
4,09-4,22 (1 H, multiplet);
5,02-5,18 (1 H, multiplet);
6,92 a 6,96 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,2 Hz);
7,09-7,21 (1 H, multiplet);
7,45-7,81 (2 H, multiplet);
7,47 a 7,52 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,2 Hz);
7,58 a 7,62 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,2 Hz);
7,74 a 7,75 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,2 Hz).

(43c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

K dihydrochloridu *N*-[(4-aminomethylfenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (790 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) byl přidán vodný roztok hydroxidu sodného (1 M, 5 ml). Vzniklá směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem sodným a odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán žlutý olej (670 mg).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v methanolu (15 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (332 mg), čímž byla získána směs diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (615 mg) ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,54-3,63 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

4,40 a 4,42 (celkem 3 H, singlet každý);

4,41-4,60 (2 H, široký);

4,54 (1 H, singlet);

4,55 a 4,57 (celkem 2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,85-7,35 (9 H, multiplet).

(43d) 3-amino-4-(4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku 3-methoxy-4-(4-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (608 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v ethanolu (6 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 4 ml), čímž byla získána směs

diastereomerů sloučeniny uvedené v titulu (450 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,4 Hz);

3,51 (1 H, kvartet, J= 6,4 Hz);

3,68 a 3,71 (celkem 3 H, singlet každý);

4,43 (1 H, singlet);

4,62 a 4,64 (celkem 2 H, singlet každý);

7,19 a 7,23 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,1 Hz);

6,93-7,82 (9 H, multiplet).

Teplota tání: 220 °C až 225 °C.

Příklad 44

N-[3-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenylamino)fenyl]-*N*-(4-methoxyfenyl)-2-fenylpropioamid (sloučenina č. 2-588)

(44a) 3-methoxy-4-[3-(4-methoxyfenylamino)fenyl]amino-3-cyklobuten-1,2-dion

Do roztoku 3-amino-4'-methoxybifenylaminu (508 mg) v methanolu (12 ml) byl za laboratorní teploty přidán 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dion (531 mg). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 50 °C. Rozpouštědlo bylo z reakční směsi odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí dichlormethanu a ethylacetátu (1 : 1, objemově), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (589 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

3,72 (3 H, singlet);

4,35 (3 H, singlet);

6,62 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

6,65-6,80 (1 H, multiplet);

6,85-7,18 (2 H, multiplet);

18.10.00

6,88 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,07 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

(44b) *N*-[3-(2-methoxy-3,4-dioxo-1-cyklobutenylamino)-fenyl]-*N*-(4-methoxyfenyl)-2-fenylpropionamid

Do roztoku kyseliny 2-fenylpropionové (900 mg) v dichlormethanu byl přidán oxalylchlorid (0,8 ml) a *N,N*-dimethylformamid (1 kapka). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán žlutý olej. Do roztoku tohoto oleje v *N,N*-dimethylacetamidu (4 ml) byl za chlazení ledovou lázní přidán roztok 3-methoxy--4-[3-(4-methoxyfenylamino)fenyl]amino-3-cyklobuten-1,2-dionu (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v *N,N*-dimethylacetamidu (4 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs rozdělena mezi nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a ethylacetát. Ethylacetátová vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí dichlormethanu a ethylacetátu (2 : 1, objemově), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (603 mg) ve formě fialové pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,41 (3 H, singlet);

4,61 (3 H, singlet);

7,08 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,22-7,37 (13 H, multiplet).

(44c) *N*-[3-(2-amino-3,4-dioxo-1-cyklobutenylamino)fenyl]-*N*-(4-methoxyfenyl)-2-fenylpropionamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku *N*-[3-(2-methoxy-3,4-dioxo-1-cyklobutenylamino)fenyl]-*N*-(4-methoxyfenyl)-2-fenylpropionamidu (600 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v ethanolu (4 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 6 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (521 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,57 (1 H, kvartet, J= 6,2 Hz);

4,49 (3 H, singlet);

6,98 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,15-7,43 (13 H, multiplet).

Teplota tání: 168 °C až 170 °C.

Příklad 45

3-amino-4-{3-[(3-fluorbenzylamino)(4-methoxyfenyl)methyl]-fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-813)

(45a) *N*-[(3-fluorbenzyl)-[(4-methoxyfenyl)-3-(nitrofenyl)-methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (2,57 g) a 3-fluorbenzylaminu (2,35 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (3,29 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,73 (2 H, singlet);

3,78 (3 H, singlet);

4,89 (1 H, singlet);

6,83-7,12 (5 H, multiplet);

7,28-7,34 (3 H, multiplet);

18.10.00

7,47 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);

7,77 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);

8,06-8,09 (1 H, multiplet);

8,33 (1 H, triplet, J= 1,7 Hz).

(45b) 3-[(3-fluorbenzylamino)-(4-methoxyfenyl)methyl]-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(3-fluorbenzyl)-[(4-methoxyfenyl)-3-(nitrofenyl)-methyl]amin (3,27 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,74 g) ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,73 (2 H, singlet);

3,77 (3 H, singlet);

4,71 (1 H, singlet);

6,54 (1 H, dublet dubletů, J= 8,2 Hz, 1,9 Hz);

6,74-6,96 (5 H, multiplet);

7,06-7,13 (2 H, multiplet);

7,23-7,34 (4 H, multiplet).

(45c) 3-{3-[(3-fluorbenzylamino)(4-methoxyfenyl)methyl]-fenylamino}-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce 3-[(3-fluorbenzylamino)-(4-methoxyfenyl)-methyl]fenylaminu (409 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (173 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (490 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,73 (2 H, singlet);

3,79 (3 H, singlet);

4,42 (3 H, singlet);

4,80 (1 H, singlet);

6,86 (1 H, dublet tripletů, J= 8,7 Hz, 2,3 Hz);
6,94 (1 H, dublet tripletů, J= 8,6 Hz, 2,4 Hz);
7,05-7,33 (8 H, multiplet);
7,38 (1 H, singlet).

(45d) 3-amino-4-{3-[(3-fluorbenzylamino)(4-methoxyfenyl)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce s 3-{3-[(3-fluorbenzylamino)(4-methoxyfenyl)-methyl]fenylamino}-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionem (423 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (327 mg) ve formě světle žluté pevné látky.

Teplota tání: 209 °C až 212 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
3,63 (2 H, singlet);
3,71 (3 H, singlet);
4,69 (1 H, singlet);
6,87 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);
7,00-7,45 (10 H, multiplet).

Příklad 46

N-{[3-(2-amino-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl)-4--(methoxyfenyl)methyl}benzamid (sloučenina č. 2-565)

(46a) α-(4-methoxyfenyl)-3-nitrobenzylazid

Do roztoku α-(4-methoxyfenyl)-3-nitrobenzylbromidu (25,8 g) v dimethylformamidu (200 ml) byl za chlazení ledovou lázní přidán azid sodný (26,1 g). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za chlazení ledovou lázní a pak po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Dimethylformamid pak byl odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl dvakrát rozdělen mezi

ethylacetát a vodu. Ethylacetátové vrstvy byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny bezvodým síranem hořečnatým a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (6 : 1, objemově), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (18,6 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,82 (3 H, singlet);

5,77 (1 H, singlet);

6,90-6,94 (2 H, multiplet);

7,21 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,53 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);

7,65 (1 H, dublet, J= 7,1 Hz);

8,15 (1 H, dublet dubletů, J= 8,0 Hz, 1,9 Hz);

8,21 (1 H, singlet).

(46b) Hydrochlorid α-(4-methoxyfenyl)-3-nitrobenzylaminu

Do roztoku α-(4-methoxyfenyl)-3-nitrobenzylazidu (18,5 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml) byl po malých částech přidán trifenylfosfin (20,5 g). Po rozpuštění trifenylfosfinu a ukončení vývoje dusíku byla do reakční směsi přidána voda (20 ml) a vzniklá reakční směs byla zahřívána po dobu 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po této době byl tetrahydrofuran z reakční směsi odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl extrahován ethylacetátem. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (2 : 1, objemově), čímž byl získán bezbarvý olej. Tento olej byl rozpuštěn v roztoku chlorovodíku v ethylacetátu (4 M). Ethylacetát byl odpařen do sucha. Odparek byl suspendován v diisopropyletheru a odfiltrován,

čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (13,8 g) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,75 (3 H, singlet);

5,48 (1 H, singlet);

7,00 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,51 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,74 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);

8,03 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

8,22 (1 H, dublet dubletů, J= 8,3 Hz, 1,8 Hz);

8,47 (1 H, triplet, J= 1,7 Hz).

(46c) *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]benzamid

Do suspenze hydrochloridu α-(4-methoxyfenyl)-3-nitrobenzylaminu (3,12 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v acetonitrilu (20 ml) byl přidán triethylamin (2,95 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 20 minut za laboratorní teploty. Pak byl po kapkách do reakční směsi za chlazení ledovou lázní přidán roztok benzoylchloridu (1,49 g) v acetonitrilu. Vzniklá reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 30 minut. Výsledná reakční směs pak byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a odpařena za sníženého tlaku. Světle hnědý odparek byl suspendován v methanolu, odfiltrován a promyt diethyletherem, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (3,29 g) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,81 (3 H, singlet);

6,43 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);

6,66 (1 H, dublet, J= 6,8 Hz);

6,91 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,18 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,44-7,56 (4 H, multiplet);
7,67 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
7,82 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);
8,19 (1 H, singlet).

(46d) Hydrochlorid *N*-[(3-aminofenyl)(4-methoxyfenyl)-methyl]benzamidu

Do směsi ethanolu a koncentrované kyseliny chlorovodíkové (1 : 1, objemově) byl po malých částech za laboratorní teploty přidán *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]benzamid (3,24 g) (připravený postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu). Pak byl do této reakční směsi za chlazení ledovou lázní po malých částech přidán chlorid cínatý (6,78 g). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 20 minut za laboratorní teploty a pak zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Po ochlazení byla reakční směs neutralizována vodným roztokem hydroxidu sodného a nerozpustné podíly byly odfiltrovány pře křemelinový filtr. Filtrát byl extrahován ethylacetátem a organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (2 : 1, objemově), čímž byl získán bezbarvý olej. Tento olej byl rozpuštěn v roztoku chlorovodíku v ethylacetátu (4 M) a rozpouštědlo bylo odpařeno do sucha. Odparek byl suspendován v diethyletheru a odfiltrován, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,68 g) vě formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
3,74 (3 H, singlet);
6,37 (1 H, dublet, J= 8,5 Hz);
6,93 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,19-7,57 (9 H, multiplet);
7,93 (2 H, dublet, J= 8,2 Hz).

19.10.00

(46e) *N*-[(3-(2-methoxy-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)-fenyl)(4-methoxyfenyl)methylbenzamid

Do roztoku hydrochloridu *N*-[(3-aminofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]benzamidu (555 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu) v methanolu (15 ml) byl za laboratorní teploty přidán 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dion (428 mg). Po 10 minutách míchání byl do reakční směsi po kapkách přidán roztok triethylaminu (153 mg) v methanolu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs mírně okyselena kyselinou chlorovodíkovou (0,5 M) a extrahována ethylacetátem. Organický extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu 1 : 1, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,74 (3 H, singlet);

4,31 (3 H, singlet);

6,35 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,75-7,62 (11 H, multiplet);

7,86 (2 H, dublet, J= 7,5 Hz).

(46f) *N*-{[3-(2-amino-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl)--4-(methoxyfenyl)methyl}benzamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce s *N*-[(3-(2-methoxy-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl)(4-methoxyfenyl)methylbenzamidem (489 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (e) tohoto příkladu), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (301 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

3,74 (3 H, singlet);

18.10.00

6,32 (1 H, dublet, J= 8,5 Hz);
6,92 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,98 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
7,21 (1 H, singlet);
7,27-7,56 (7 H, multiplet);
7,94 (2 H, dublet, J= 7,4 Hz).

Příklad 47

N-{[3-(2-amino-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl]-(4-methoxyfenyl)methyl}-3-fluorbenzamid (sloučenina č. 2-826)

(47a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-3-fluorbenzamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (46c), byla provedena reakce hydrochloridu α-(4-methoxyfenyl)-3-nitrobenzylaminu (1,50 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) příkladu 46) a 3-fluorbenzoylchloridu (811 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,73 g) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
3,81 (3 H, singlet);
6,41 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);
6,64 (1 H, dublet, J= 6,9 Hz);
6,89-6,98 (2 H, multiplet);
7,15-7,63 (7 H, multiplet);
7,66 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
8,18 (1 H, singlet).

(47b) Hydrochlorid *N*-[(3-aminofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-3-fluorbenzamidu

Do roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-3--fluorbenzamidu (617 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v ethanolu (20 ml) byl za laboratorní teploty po malých částech přidán chlorid cínatý

18.10.00

(1,54 g). Vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Po ochlazení byl do reakční směsi přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Nerozpustné částice byly odstraněny filtrací přes filtr s křemelinou. Filtrát byl extrahován ethylacetátem. Organická vrstva byla promyta promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a pak odpařena za sníženého tlaku. K odparku byl přidán roztok chlorovodíku v ethylacetátu (4 M) a vzniklá sraženina byla odfiltrována, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (468 mg) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,74 (3 H, singlet);

6,34 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);

6,93 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,10-7,35 (5 H, multiplet);

7,38-7,43 (2 H, multiplet);

7,51-7,57 (1 H, multiplet);

7,74-7,80 (2 H, multiplet).

(47c) *N*-[(3-(2-methoxy-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)-fenyl](4-methoxyfenyl)methyl]-3-fluorbenzamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (46e), byla provedena reakce hydrochloridu *N*-[(3-aminofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-3-fluorbenzamidu (244 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (107 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (285 mg) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,78 (3 H, singlet);

4,31 (3 H, singlet);

6,31 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,85-7,66 (12 H, multiplet).

(47d) *N*-{[3-(2-amino-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl]-(4-methoxyfenyl)methyl}-3-fluorbenzamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce s *N*-[(3-(2-methoxy-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl](4-methoxyfenyl)methyl]-3-fluorbenzamidem (269 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (230 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

3,74 (3 H, singlet);

6,31 (1 H, dublet, J= 8,4 Hz);

6,97 (2 H, dublet, J= 7,7 Hz);

6,93 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,20-7,39 (5 H, multiplet);

7,50-7,54 (2 H, multiplet);

7,75-7,81 (2 H, multiplet).

Příklad 48

N-{[3-(2-amino-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl]-(4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorbenzamid (sloučenina č. 2-969)

(48a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-4-fluorbenzamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (46c), byla provedena reakce hydrochloridu α-(4-methoxyfenyl)-3-nitrobenzylaminu (1,51 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) příkladu 46) a 4-fluorbenzoylchloridu (813 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,72 g) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,81 (3 H, singlet);

6,41 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);

6,60 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);

6,89-6,93 (2 H, multiplet);

18.10.00

7,10-7,25 (4 H, multiplet);
7,53 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);
7,66 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,81-7,86 (2 H, multiplet);
8,14 (1 H, singlet).

(48b) Hydrochlorid *N*-[(3-aminofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-4-fluorbenzamidu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (47b), byla provedena reakce *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-4--fluorbenzamidu (1,72 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) a chloridu cínatého (4,30 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (706 mg) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
3,73 (3 H, singlet);
6,17 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,60 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);
6,89-6,92 (2 H, multiplet);
7,10-7,25 (4 H, multiplet);
7,53 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);
7,66 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,81-7,86 (2 H, multiplet);
8,14 (1 H, singlet).

(48c) *N*-[(3-(2-methoxy-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)-fenyl](4-methoxyfenyl)methyl]-4-fluorbenzamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (46e), byla provedena reakce hydrochloridu *N*-[(3-aminofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-4-fluorbenzamidu (674 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (250 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (399 mg) ve formě žluté pevné látky.

18.10.00

Teplota tání: 115 °C až 116 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
3,74 (3 H, singlet);
4,28 (3 H, singlet);
6,30 (1 H, dublet, J= 8,4 Hz);
6,93 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,06 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
7,26-7,34 (7 H, multiplet);
8,00-8,04 (2 H, multiplet).

(48d) *N*-{[3-(2-amino-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl]-(4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorbenzamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce s *N*-[(3-(2-methoxy-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl](4-methoxyfenyl)methyl]-4-fluorbenzamidem (346 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (223 mg) ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání: 212 °C až 213 °C (rozkl.).

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
3,74 (3 H, singlet);
6,31 (1 H, dublet, J= 8,5 Hz);
6,92 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,97 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
7,20 (1 H, singlet);
7,23-7,48 (5 H, multiplet);
7,50-7,53 (1 H, multiplet);
7,96-8,04 (2 H, multiplet).

Příklad 49

3-amino-4-{3-[benzyloxyimino-(4-methoxyfenyl)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 5-4)

18.10.00

(49a) 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketon-*O*-benzyloxim

O-benzylhydroxylamin (3,02 g) a triethylamin (7,9 ml) byly přidány do roztoku 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (2,44 g) v bezvodém dichlormethanu (40 ml. Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 15 minut za chlazení ledovou lázní. Pak byl pomalu přikapán roztok chloridu titaničitého (1,51 ml) v bezvodém dichlormethanu (30 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Po této době byl k reakční směsi přidán ethylacetát a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a vzniklý roztok byl přefiltrován přes filtr s křemelinou, která pomáhá odstranit nerozpustné látky. Z filtrátu byla oddělena organikcá vrstva a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny, promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysušeny bezvodým síranem sodným. Pak byl roztok odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (9 : 1, objemově), čímž byl získán světle žlutý olej (1,81 g). K tomuto oleji byl přidán ethanol a vzniklá sraženina byla odfiltrována, čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (1,54 g) ve formě bílé pevné látky. Filtrát byl odpařen, čímž byla získána směs izomeru A s izomerem B (1 : 2, hmotnostně) sloučeniny uvedené v titulu (764 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Teplota tání: 100 °C až 101 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,82 (3 H, singlet);

5,21 (2 H, singlet);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,9 Hz);

7,27-7,38 (7 H, multiplet);

7,59 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);

7,63-7,66 (1 H, multiplet);

18.10.00

8,22-8,27 (2 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,82 (1 H, singlet);

3,86 (2 H, singlet);

5,21 (2/3 H, singlet);

5,26 (4/3 H, singlet);

6,86 (2/3 H, dublet, J= 8,9 Hz);

6,96 (4/3 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,27-7,39 (7 H, multiplet);

7,49 (2/3 H, triplet, J= 8,0 Hz);

7,59 (1/3 H, triplet, J= 7,9 Hz);

7,63-7,66 (1/3 H, multiplet);

7,73-7,88 (2/3 H, multiplet);

8,22-8,35 (2 H, multiplet).

(49b) 3-aminofenyl-4-methoxyfenylketon-*O*-benzyloxim

Směs izomeru A 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketon-*O*-benzyloximu (974 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) a chloridu cínatého (2,55 g) v ethanolu (30 ml), byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Po odpaření ethanolu byl odparek rozpuštěn v ethylacetátu. Ethylacetát byl promyt vodným roztokem hydroxidu sodného (5 M), vodou a pak nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Po vysušení bezvodým síranem hořečnatým a odpaření za sníženého tlaku byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (893 mg) ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,80 (3 H, singlet);

5,20 (2 H, singlet);

3,57-3,86 (5 H, multiplet);

7,20 (1 H, triplet, J= 7,87 Hz);

18.10.00

7,22-7,45 (7 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce směsi (752 g) izomeru A a izomeru B 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketon-*O*-benzyloximu (752 mg) a chloridu cínatého (1,97 g), čímž byla získána směs izomeru A a izomeru B (1 : 2, hmotnostně) sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,80 (1 H, singlet);

3,81 (2 H, singlet);

5,20 (2/3 H, singlet);

5,23 (4/3 H, singlet);

6,55-7,45 (13 H, multiplet).

(49c) 3-{3-[benzyloxyimino-(4-methoxyfenyl)methyl]fenylamino}-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-aminofenyl-4-methoxyfenylketon-*O*-benzyloximu (886 mg) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (757 mg), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (1,09 g) ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Teplota tání: 70 °C až 71 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,81 (3 H, singlet);

4,35 (3 H, singlet);

5,21 (2 H, singlet);

6,82-6,86 (2 H, multiplet);

7,12-7,15 (2 H, multiplet);

7,22-7,45 (9 H, multiplet).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce směsi (593 mg) izomeru A a izomeru B 3-aminofenyl-4-methoxyfenylketon-*O*-benzyloximu a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (507 mg), čímž byla získána směs (690 mg) izomeru A a izomeru B (1 : 2, hmotnostně) sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Teplota tání: 71 °C až 72 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,81 (1 H, singlet);

3,85 (2 H, singlet);

4,34 (2 H, singlet);

4,35 (1 H, singlet);

5,21 (2/3 H, singlet);

5,25 (4/3 H, singlet);

6,82-6,86 (2/3 H, multiplet);

6,93-6,97 (4/3 H, multiplet);

7,12-7,15 (2/3 H, multiplet);

7,22-7,45 (3 1/3 H, multiplet).

(49d) 3-amino-4-{3-[benzyloxyimino-(4-methoxyfenyl)-methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce s izomerem A 3-{3-[benzyloxyimino-(4-methoxyfenyl)methyl]fenylamino}-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (780 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (869 mg) ve formě žluté pevné látky.

Izomer A

Teplota tání: 245 °C až 248 °C (rozkl.).

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

18.10.00

3,76 (3 H, singlet);
5,15 (2 H, singlet);
6,90-6,95 (3 H, multiplet);
7,22-7,58 (10 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce se směsí (442 mg) izomeru A a izomeru B 3-{3--[benzyloxyimino-(4-methoxyfenyl)methyl]fenylamino}-4-methoxy--3-cyklobuten-1,2-dionu, čímž byla získána směs (190 mg) izomeru A a izomeru B (1 : 2, hmotnostně) sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Teplota tání: 218 °C až 220 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
3,76 (1 H, singlet);
3,80 (2 H, singlet);
5,15 (2/3 H, singlet);
5,18 (4/3 H, singlet);
6,90-6,95 (1 H, multiplet);
7,00-7,03 (2 H, multiplet);
7,22-7,75 (10 H, multiplet).

Příklad 50

N-{[3-(2-amino-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl]-(4-methoxyfenyl)methyl}-2-fenylpropionamid (sloučenina č. 2-464)

(50a) *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-2-fenylpropionamid

Směs roztoku hydrochloridu α-(4-methoxyfenyl)-3-nitrobenzylaminu (2,58 g) v bezvodém dichlormethanu (50 ml) a triethylaminu (1,77 ml), byla míchána za chlazení ledovou lázní. Do tohoto roztoku byl přidán roztok kyseliny 2-fenylpropionové (1,32 g) v dichlormethanu a bezvodý

18.10.00

dimethylformamid (10 ml). Po kapkách byla přidána suspenze hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylpropyl)karbodiimidu (2,40 g) v dichlormethanu (30 ml) a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin za laboratorní teploty. Reakční směs pak byla rozdělena mezi ethylacetát a nasycený vodný roztok chloridu sodného. Organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a pak odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (2 : 1, objemově), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,41 g) ve formě bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,53 a 1,56 (celkem 3 H, dublet každý, J= 7,1 Hz);

3,63 a 3,68 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 7,1 Hz);

3,77 a 3,78 (celkem 3 H, singlet každý);

5,85 a 5,87 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

6,17 a 6,19 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,3 Hz);

6,69-7,00 (4 H, multiplet);

7,25-7,50 (7 H, multiplet);

7,87 a 8,02 (celkem 3 H, singlet každý).

(50b) Hydrochlorid *N*-[(3-aminofenyl)-(4-methoxyfenyl)-methyl]-2-fenylpropionamidu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (47b), byla provedena reakce *N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-2--fenylpropionamidu (2,37 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) a chloridu cínatého (5,76 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,96 g) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,34 a 1,35 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,9 Hz);

3,35-3,55 (1 H, multiplet);

3,70 a 3,74 (celkem 3 H, singlet každý);

18.10.00

6,01-6,06 (1 H, multiplet);
6,83 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,92 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,06-7,55 (11 H, multiplet).

(50c) *N*-[(3-(2-methoxy-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)-fenyl](4-methoxyfenyl)methyl]-2-fenylpropionamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (46e), byla provedena reakce hydrochloridu *N*-[(3-aminofenyl)-(4-methoxyfenyl)methyl]-2-fenylpropionamidu (555 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (398 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (425 mg) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,25 a 1,27 (celkem 3 H, dublet každý, J= 7,3 Hz);
3,63 a 3,71 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 7,3 Hz);
3,75 a 3,77 (celkem 3 H, singlet každý);
4,39 a 4,38 (celkem 3 H, singlet každý);
6,08 a 6,09 (celkem 3 H, dublet každý, J= 7,5 Hz);
6,72-7,42 (13 H, multiplet).

(50d) *N*-{[3-(2-amino-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl]-(4-methoxyfenyl)methyl}-2-fenylpropionamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce s *N*-[(3-(2-methoxy-3,4-dioxocyklobut-1-enylamino)fenyl](4-methoxyfenyl)methyl]-2-fenylpropionamidem (380 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (262 mg) ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání: 206 °C až 209 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,34 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 7,4 Hz);

18.10.00

3,69 a 3,74 (celkem 3 H, singlet každý);
3,818 a 3,824 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 7,1 Hz);
5,98 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);
6,74-7,50 (13 H, multiplet).

Příklad 51

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion a jeho hydrochlorid (sloučenina č. 2-237)

(51a) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru A (294 mg) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu (připraveného postupem popsaným v příkladu 35) v ethanolu (8 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1,5 ml), čímž byl získán izomer A (202 mg) sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pevné látky.

Izomer A

Teplota tání: 163 °C až 165 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,57 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,69 (3 H, singlet);
4,43 (1 H, singlet);
6,82 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,97 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
7,02-7,40 (6 H, multiplet);
7,22 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce roztoku izomeru B (254 mg) 3-methoxy-4-(3-

18.10.00

{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu (připraveného postupem popsaným v příkladu 35) v ethanolu (6 ml) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1 ml), čímž byl získán izomer B (169 mg) sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pevné látky.

Izomer B

Teplota tání: 172 °C až 174 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,52 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,73 (3 H, singlet);

4,40 (1 H, singlet);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,91 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,00-7,42 (6 H, multiplet);

7,25 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

(51b) Hydrochlorid 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu

Do roztoku izomeru B (163 mg) 3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (5 ml) byl přidán roztok chlorovodíku v ethylacetátu (4 M, 1 ml). Vzniklá reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a k odparku byl přidán methanol a diethylether, čímž byla získána bílá pevná látka (158 mg).

Teplota tání: 172 °C až 175 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

18.10.00

4,23 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,16 (1 H, singlet);

7,00 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,18-7,62 (7 H, multiplet);

7,54 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Příklad 52

3-amino-4-{3-[(2-hydroxy-2-fenylethylamino](4-methoxyfenyl)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-558)

(52a) *N*-[2-(*terc*-butyl-dimethylsilyloxy)-2-fenylethyl]-*N*-(4-methoxyfenyl(3-nitrofenyl)methyl]amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (2,38 g) a 2-(*terc*-butyldimethylsilyloxy)-2-fenylethylamin (4,64 g) v bezvodém dichlormethanu (40 ml) byl přidán triethylamin (5,1 ml). Do vzniklé reakční směsi byl za chlazení ledovou lázní pomalu přikapán roztok chloridu titaničitého (1,2 ml) v bezvodém dichlormethanu (12 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Po této době byl k reakční směsi přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklý roztok byl přefiltrován přes filtr s křemelinou, která pomáhá odstranit nerozpustné látky, a z filtrátu byla oddělena ethylacetátová vrstva. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (6,88 g) ve formě žlutého oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (70 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,33 g) a kyseliny octové (0,8 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (4,95 g) ve formě žlutého oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
-0,12 (3 H, singlet);
0,03 a 0,04 (celkem 3 H, singlet každý);
0,859 a 0,864 (celkem 9 H, singlet každý);
2,68-2,77 (2 H, multiplet);
3,76 a 3,78 (celkem 3 H, singlet každý);
4,83-4,87 (2 H, multiplet);
6,82 a 6,84 (2 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);
7,23-7,31 (7 H, multiplet);
7,38-7,44 (1 H, multiplet);
7,66-7,69 (1 H, multiplet);
8,02-8,06 (1 H, multiplet);
8,27 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz).

(52b) 2-{[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amino}-1--fenylethanol

Směs *N*-[2-(*terc*-butyl-dimethylsilyloxy)-2-fenylethyl]-*N*-(4-methoxyfenyl(3-nitrofenyl)methyl]aminu (4,95 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) a roztoku tetrabutylamonium-fluoridu v tetrahydrofuranu (1 M, 20 ml), byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny. Výsledná reakční směs byla zředěna ethylacetátem a ethylacetát byl promyt vodou a vodným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a pak odpařen do sucha za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí cyklohexanu a ethylacetátu (3 : 1, objemově), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (3,26 g) ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
2,80-2,90 (2 H, multiplet);
3,777 a 3,780 (celkem 3 H, singlet každý);
4,76-4,83 (1 H, multiplet);
4,91 (1 H, singlet);
6,86 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

18.10.00

7,24-7,54 (7 H, multiplet);
7,46-7,48 (1 H, multiplet);
7,71 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
8,07 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);
8,26 (1 H, dublet, J= 9,2 Hz).

(52c) 2-{[(3-aminofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]amino}-1--fenylethanol

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku 2-{[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)-methyl]amino}-1-fenylethanolu (3,26 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (60 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (4,09 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,3 g), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,2 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
2,66-2,75 (1 H, multiplet);
2,85-2,90 (1 H, multiplet);
3,77 (3 H, singlet);
4,70-4,74 (1 H, multiplet);
4,71 (1 H, singlet);
6,53 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,3 Hz);
6,56-6,67 (1 H, multiplet);
6,70-6,74 (1 H, multiplet);
6,83 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);
7,08 (1 H, triplet, J= 5,2 Hz);
7,20-7,36 (7 H, multiplet).

(52d) 3-{3-[(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino-(4-methoxy-fenyl)methyl]fenylamino}-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 2-{[(3-aminofenyl)(4-methoxyfenyl)-methyl]amino}-1-fenylethanolu (2,2 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) v methanolu (40 ml) a

18.10.00

3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (940 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,32 g) ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

2,67-2,80 (1 H, multiplet);

2,85-2,93 (1 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,74-4,83 (2 H, multiplet);

6,84 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,10-7,12 (2 H, multiplet);

7,24-7,37 (9 H, multiplet).

(52e) 3-amino-4-{3-[(2-hydroxy-2-fenylethylamino](4-methoxy-fenyl)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-{3-[(2-hydroxy-2-fenylethyl)amino-(4--methoxyfenyl)methyl]fenylamino}-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2--dionu (1,35 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 19 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,36 g) ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

2,57 (2 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,695 a 3,704 (celkem 3 H, singlet každý);

4,76-4,84 (2 H, multiplet);

6,84 a 6,86 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,4 Hz);

7,04 (1 H, triplet, J= 7,1 Hz);

7,17-7,42 (10 H, multiplet).

Příklad 53

3-amino-4-(3-{[2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino]-(4-methoxy-fenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-1985)

18.10.00

(53a) *N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3--nitrofenyl)methyl]amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (1,5 g) a tryptaminu (1,86 g) v bezvodém dichlormethanu (15 ml) byl přidán triethylamin (3,22 ml). Do vzniklé reakční směsi byl za chlazení ledovou lázní pomalu přikapán roztok chloridu titaničitého (0,77 ml) v bezvodém dichlormethanu (8 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin za laboratorní teploty. Po této době byl k reakční směsi přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklý roztok byl přefiltrován přes filtr s křemelinou, která pomáhá odstranit nerozpustné látky, a z filtrátu byla oddělena ethylacetátová vrstva. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (2,63 g) ve formě žlutého oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (30 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,46 g) a kyseliny octové (0,5 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,33 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

2,84-3,04 (4 H, multiplet);

3,76 (3 H, singlet);

4,86 (1 H, singlet);

6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,03 (1 H, dublet, J= 2,1 Hz);

7,10 (1 H, triplet, J= 7,2 Hz);

7,17-7,24 (3 H, multiplet);

7,34-7,42 (2 H, multiplet);

7,55 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,68 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

18.10.00

8,02 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);

8,27 (1 H, triplet, J= 1,9 Hz).

(53b) 3-{[2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl]fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]-*N*-(4-methoxyfenyl(3--nitrofenyl)methyl]aminu (2,33 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v ethanolu (50 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,76 g) a tetrahydroboritanu sodného (878 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (484 mg) ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

2,86-3,03 (4 H, multiplet);

3,75 (3 H, singlet);

4,69 (1 H, singlet);

6,49 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

6,62 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);

6,71 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

6,79 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,00-7,25 (6 H, multiplet);

7,35 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,58 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz).

(53c) 3-(3-{[2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino](4-methoxy-fenyl)methyl}fenylamino)-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku 3-{[2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino](4--methoxyfenyl)methyl]fenylaminu (480 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (5 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (193 mg), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (342 mg) ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
2,28-3,05 (4 H, multiplet);
3,75 (3 H, singlet);
4,37 (3 H, singlet);
4,78 (1 H, singlet);
6,79 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,03-7,24 (9 H, multiplet);
7,36 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,54 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz).

(53d) 3-amino-4-(3-{[2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-(3-{[2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (340 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 1,9 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (257 mg) ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání: 184 °C (rozkl.).

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
2,73-2,76 (2 H, multiplet);
2,86-2,91 (2 H, multiplet);
3,70 (3 H, singlet);
6,82 a 6,85 (celkem 1 H, singlet každý);
6,84 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
6,92 (1 H, triplet, J= 7,3 Hz);
7,00-7,46 (10 H, multiplet).

Příklad 54

3-amino-4-{(3-[(4-methoxyfenyl)-(2-cyklohexylethylamino)-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-437)

18.10.00

(54a) *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[2-(cyklohexen-1-yl)ethyl]amin

Do roztoku 3-nitro-4'-methoxybenzofenonu (2 g) a 2-(cyklohexen-1-yl)ethylaminu (2,17 g) v bezvodém dichlormethanu (20 ml) byl přidán triethylamin (4,33 ml). Do vzniklé reakční směsi byl za chlazení ledovou lázní pomalu přikapán roztok chloridu titaničitého (1,03 ml) v bezvodém dichlormethanu (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Po této době byl k reakční směsi přidán ethylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Vzniklý roztok byl přefiltrován přes filtr s křemelinou, která pomáhá odstranit nerozpustné látky, a z filtrátu byla oddělena ethylacetátová vrstva. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva a extrakt byly spojeny a promyty nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena bezvodým síranem sodným a odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán iminový derivát (2,70 g) ve formě hnědého oleje.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce roztoku tohoto oleje v ethanolu (60 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,96 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (2,80 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,50-1,63 (4 H, multiplet);

1,86-1,87 (2 H, multiplet);

2,16 (2 H, triplet, J= 6,8 Hz);

2,56-2,67 (2 H, multiplet);

3,78 (3 H, singlet);

4,86 (1 H, singlet);

5,45 (1 H, široký singlet);

6,85 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,25-7,28 (2 H, multiplet);

7,45 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

18.10.00

7,73 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
8,06 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);
8,28-8,29 (1 H, multiplet).

(54b) 3-{(4-methoxyfenyl)[2-(cyklohexen-1-yl)ethylamino]-methyl]fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce roztoku *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)-methyl]-*N*-[2-(cyklohexen-1-yl)ethyl]aminu (2,80 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v methanolu (60 ml), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,61 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,15 g), čímž byla získána směs (2,15 g) sloučeniny uvedené v titulu a redukčního produktu sloučeniny uvedené v titulu, tj. 3-[(4-methoxyfenyl)-(2-cyklohexylethylamino)methyl]fenylaminu, ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,37-1,42 (2 H, multiplet);
1,50-1,66 (2 H, multiplet);
1,87-1,97 (4 H, multiplet);
2,13-2,17 (2 H, multiplet);
2,54-2,65 (2 H, multiplet);
3,77 (3 H, singlet);
4,66 (1 H, singlet);
5,44-5,47 (1 H, multiplet);
6,51-6,53 (1 H, multiplet);
6,70-6,84 (4 H, multiplet);
7,06 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,26-7,31 (2 H, multiplet).

(54c) 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[2-(cyklohexen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce roztoku směsi (2,15 g) 3-{(4-methoxyfenyl)[2-(cyklohexen-1-yl)ethylamino]methyl]fenylaminu a 3-[(4-

19.10.00

-methoxyfenyl)-(2-cyklohexylethylamino)methyl]fenylaminu (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v methanolu (40 ml) a 3,4-dimethoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (953 mg), čímž byl získán surový produkt, který byl čištěn střednětlakou chromatografií na reversní fázi mobilní fází směsí acetonitrilu a vodného roztoku acetátového pufru (voda : kyselina octová : triethylamin = 1000 : 2 : 2, objemově) (50 : 50, objemově), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (815 mg) ve formě světle oranžové pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,48-2,70 (12 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

4,44 (3 H, singlet);

4,82 (1 H, široký);

5,44 (1 H, široký singlet);

6,81-7,30 (8 H, multiplet).

Stejným postupem byl získán 3-methoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(2-cyklohexylethylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (632 mg) z 3-[(4-methoxyfenyl)-(2-cyklohexylethylamino)methyl]fenylaminu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,81-2,63 (15 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

4,45 (3 H, singlet);

4,82 (1 H, široký);

6,82-7,38 (8 H, multiplet).

(54d) 3-amino-4-{(3-[(4-methoxyfenyl)-(2-cyklohexylethylamino)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1d), byla provedena reakce 3-methoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[2-(cyklo-

18.10.00

hexen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu (630 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a roztoku amoniaku v ethanolu (2 M, 2,8 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (536 mg) ve formě žluté pevné látky.

Teplota tání: 168 °C až 171 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
0,77-1,38 (3 H, multiplet);
2,43-2,49 (2 H, multiplet);
3,70 (3 H, singlet);
4,70 (1 H, široký singlet);
6,84 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,03 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);
7,23 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,31-7,40 (4 H, multiplet).

Příklad 55

3-hydroxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3)

(55a) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylaminu (1,9 g) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,25 g), čímž bylo získáno 2,3 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,39 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,62 (9 H, singlet);
3,62-3,71 (1 H, multiplet);

18.10.00

4,62 (1 H, singlet);

7,10-7,36 (14 H, multiplet).

Teplota tání: 129 °C až 131 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylaminu (2,3 g) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,54 g), čímž bylo získáno 2,53 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,62 (9 H, singlet);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,61 (1 H, singlet);

7,00-7,36 (14 H, multiplet).

Teplota tání: 137 °C až 139 °C.

(55b) 3-hydroxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Izomer A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,0 g) (připraveným postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v dichlormethanu (5 ml) a pak k němu byla přidána kyselina trifluoroctová (1,5 ml). Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin za laboratorní teploty. Po této době bylo pH upraveno přidáváním zředěné vodné kyseliny chlorovodíkové a vodného roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 4,5. Výsledný roztok pak byl extrahován dichlormethanem. Organický extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem hořečnatým, přefiltrován a odpařen za sníženého tlaku. Získaná

18.10.00

pevná látka byla suspendována v ethylacetátu a pak odfiltrována, čímž bylo získáno 469 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě šedivé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,63 (3 H, dublet, J= 6,5 Hz);

4,27 (1 H, široký);

4,97 (1 H, široký singlet);

6,90 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,22-7,67 (13 H, multiplet).

Teplota tání: 205 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -359,9 (c= 1,00, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán pro přípravu izomeru A v kroku b příkladu 55, byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,0 g) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 855 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,59 (3 H, široký);

4,10-4,17 (1 H, široký);

4,98-5,03 (1 H, široký);

6,89-6,99 (1 H, široký);

7,18-7,59 (12 H, multiplet);

7,72 (1 H, singlet).

Teplota tání: 202 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +67,5 (c= 1,00, kyselina octová).

18.10.00

Příklad 56

3-hydroxy-4-(3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3)

(56a) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylaminu (1,9 g) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,25 g), čímž bylo získáno 2,3 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylaminu (2,3 g) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,54 g), čímž bylo získáno 2,53 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

(56b) 3-hydroxy-4-(3-{fenyl-[(*S*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,0 g) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 855 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +359,4 (c= 1,00, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*S*)-1--fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,0 g) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno

855 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -56,4 (c= 1,00, kyselina octová).

Příklad 57

4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](3-methoxyfenyl)-methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3390)

(57a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2-methoxy-5-nitrofenyl)(3-methoxyfenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 2-methoxy-5-nitrofenyl-3-methoxyfenylketonu (600 mg), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (809 mg), triethylaminu (1,75 ml), chloridu titaničitého (0,28 ml), kyanohydroboritanu sodného (583 mg) a kyseliny octové (0,18 ml), čímž bylo získáno 830 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 a 1,35 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,60 a 3,69 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,76 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

3,80 (3 H, singlet);

4,91 a 4,92 (celkem 1 H, singlet každý);

6,73-6,94 (5 H, multiplet);

7,04-7,27 (3 H, multiplet);

8,10 a 8,18 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,9 Hz, 8,9 Hz a 2,9 Hz, 9,2 Hz);

8,29 a 8,46 (celkem 1 H, dublet každý, J= 2,8 Hz a 2,8 Hz).

19.10.00

(57b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](3-methoxyfenyl)-methyl}-4-methoxyfenylamin

N-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2-methoxy-5-nitrofenyl)-(3-methoxyfenyl)methyl]amin (810 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) a chlorid cínatý (1,43 g) byly přidány do směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a ethanolu (1 : 1, objemově, 20 ml) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin. Pak bylo pH směsi přídavkem přebytku hydroxidu sodného upraveno na mírně alkalické a vzniklý roztok byl extrahován ethylacetátem. Extrakt byl promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem hořečnatým a pak bylo za sníženého tlaku oddestilováno rozpouštědlo. Destilační zbytek byl dělen a čištěn HPLC na reversní fázi (mobilní fáze: acetonitril : acetátový pufr (voda : kyselina octová : triethylamin = 1000 : 2 : 2, objemově) = 50 : 50, objmeově), čímž bylo získáno 235 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje. Izomerní směs byla dále čištěna chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí cyklohexanu a ethylacetátu (1 : 1, objemově), čímž bylo získáno 187 mg izomeru B ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,61-3,69 (1 H, multiplet);

3,65 (3 H, singlet);

3,80 (3 H, singlet);

4,88 (1 H, singlet);

6,50-6,51 (2 H, multiplet);

6,65 (1 H, dublet, J= 9,2 Hz);

6,78 (1 H, dublet dubletů, J= 3,0 Hz, 7,9 Hz);

6,88-6,94 (3 H, multiplet);

7,03-7,10 (1 H, multiplet);

7,12-7,18 (1 H, multiplet);

18.10.00

7,22 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60 (3 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,77 (1 H, singlet);

6,57-6,59 (1 H, multiplet);

6,64 (1 H, dublet, J= 2,7 Hz);

6,71 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,87 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);

6,93 (1 H, dublet, J= 1,7 Hz);

6,98-7,19 (4 H, multiplet).

(57c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](3-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](3-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylaminu (220 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (333 mg), čímž bylo získáno 305 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,73 (3 H, singlet);

3,81 (3 H, singlet);

4,92 (1 H, singlet);

18.10.00

6,78-6,81 (2 H, multiplet);
6,88-6,94 (3 H, multiplet);
7,03-7,31 (5 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](3-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylaminu (180 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (166 mg), čímž bylo získáno 210 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,69 (3 H, singlet);
3,76 (3 H, singlet);
4,90 (1 H, singlet);
6,71-6,73 (1 H, multiplet);
6,84-6,87 (2 H, multiplet);
6,90 (1 H, singlet);
6,96-7,00 (1 H, multiplet);
7,05-7,18 (3 H, multiplet);
7,29-7,37 (2 H, multiplet).

(57d) 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](3-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dion

Izomer A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](3-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v *terc*-butanolu (5 ml) a pak k němu byla přidána vodná kyselina chlorovodíková (1 M,

18.10.00

3 ml). Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 30 minut za laboratorní teploty a po dobu 30 minut při teplotě 100 °C. Po této době byla reakční směs neutralizována vodným roztokem hydroxidu sodného (1 M, 3 ml) a pak zředěna vodou. Vyloučená sraženina byla odfiltrována, postupně promyta vodou, diethyletherem a acetonem a pak vysušena, čímž bylo získáno 206 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,55 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,72 (3 H, singlet);

3,82 (3 H, singlet);

4,22 (1 H, široký);

5,27 (1 H, široký singlet);

6,93-7,00 (3 H, multiplet);

7,21-7,24 (2 H, multiplet);

7,34 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);

7,49-7,57 (3 H, multiplet);

7,65-7,68 (1 H, multiplet).

Teplota tání: 238 °C až 241 °C.

Izomer B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](3-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (200 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v *terc*-butanolu (5 ml). K vzniklému roztoku byla přidána vodná kyselina chlorovodíková (1 M, 2 ml) a vše bylo mícháno po dobu 1 hodiny při teplotě 100 °C. Po této době byla reakční směs neutralizována vodným roztokem hydroxidu sodného (1 M, 2 ml) a pak odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí dichlormethanu a methanolu (10 : 1, objemově), čímž bylo získáno 88 mg

18.10.00

izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,31 (3 H, široký);

3,24-3,70 (1 H, široký);

3,57 (3 H, singlet);

3,70 (3 H, singlet);

4,78 (1 H, široký singlet);

6,74-6,84 (4 H, multiplet);

7,10-7,15 (2 H, multiplet);

7,33-7,40 (2 H, multiplet);

7,48 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,84 (1 H, široký).

Teplota tání: 235 °C (rozkl.).

Příklad 58

4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3405)

(58a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2-methoxy-5-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 2-methoxy-5-nitrofenyl-4-methoxyfenylketonu (2,02 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (2,02 g), triethylaminu (4,37 ml), chloridu titaničitého (0,69 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,46 g) a kyseliny octové (0,45 ml), čímž bylo získáno 2,10 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,35 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,5 Hz);

3,59 a 3,65 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,76, 3,79, 3,80 a 3,82 (celkem 6 H, singlet každý);

4,88 a 4,90 (celkem 1 H, singlet každý);

6,78-6,93 (4 H, multiplet);

7,04-7,22 (4 H, multiplet);

8,10 a 8,17 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,8 Hz, 8,9 Hz a 2,9 Hz, 9,3 Hz);

8,30 a 8,49 (celkem 1 H, dublet každý, J= 2,8 Hz a 2,8 Hz).

(58b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}-4-methoxyfenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (57b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2-methoxy--5-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]aminu (2,0 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), chloridu cínatého (3,54 g) a směsi koncentrované vodné kyseliny chlorovodíkové a ethanolu (1 : 1, objemově, 40 ml), čímž bylo po čištění získáno 370 mg izomeru A a 591 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,59 (3 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, multiplet);

4,74 (1 H, singlet);

6,58 (1 H, dublet dubletů, J= 2,8 Hz, 8,5 Hz);

6,64-6,72 (2 H, multiplet);

6,74-6,83 (3 H, multiplet);

6,97-7,00 (1 H, multiplet);

7,06-7,22 (4 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,61-3,65 (1 H, multiplet);

3,65 (3 H, singlet);

3,80 (3 H, singlet);

4,85 (1 H, singlet);

6,49-6,52 (2 H, singlet);

6,65 (1 H, dublet dubletů, J= 1,3 Hz, 7,5 Hz);

6,84-6,90 (3 H, multiplet);

7,05-7,16 (2 H, multiplet);

7,23-7,27 (3 H, multiplet).

(58c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylaminu (360 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (333 mg), čímž bylo získáno 260 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,68 (3 H, singlet);

3,76 (3 H, singlet);

4,87 (1 H, singlet);

6,78 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,84 (1 H, dublet, J= 8,8 Hz);

6,95-7,00 (1 H, multiplet);

7,05-7,15 (2 H, singlet);
7,20 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,26-7,40 (2 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylaminu (360 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (333 mg), čímž bylo získáno 512 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,72 (3 H, singlet);
3,81 (3 H, singlet);
4,89 (1 H, singlet);
6,78 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);
6,86-6,90 (3 H, multiplet);
7,03-7,26 (6 H, multiplet).

(58d) 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (57d), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4--difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (250 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 115 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,62 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,57 (3 H, singlet);
3,73 (3 H, singlet);
4,50 (1 H, široký);
5,05 (1 H, široký singlet);
6,91-6,95 (3 H, multiplet);
7,03-7,05 (1 H, multiplet);
7,32-7,40 (4 H, multiplet);
7,45-7,52 (1 H, multiplet);
7,65 (1 H, dublet, J= 2,3 Hz).

Teplota tání: 252 °C až 255 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (57d), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (400 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 230 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,53 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,71 (3 H, singlet);
3,77 (3 H, singlet);
4,11-4,24 (1 H, široký);
5,24 (1 H, široký singlet);
6,93 (1 H, dublet, J= 9,0 Hz);
6,99 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,23-7,25 (1 H, multiplet);
7,47 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,50-7,65 (4 H, multiplet).

Teplota tání: 245 °C až 249 °C.

Příklad 59

4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dion (sloučenina č. 2-3406)

(59a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3,4-dimethoxy-5--nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3,4-dimethoxy-5-nitrofenyl-4-methoxyfenyl-ketonu (700 mg), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (854 mg), triethylaminu (1,84 ml), chloridu titaničitého (0,29 ml), kyanohydroboritanu sodného (616 mg) a kyseliny octové (0,19 ml), čímž bylo získáno 950 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,35 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,4 Hz a 6,4 Hz);

3,59-3,65 (1 H, multiplet);

3,77, 3,81, 3,82, 3,73, 3,91 a 3,96 (celkem 9 H, singlet každý);

4,49 a 4,52 (celkem 1 H, singlet každý);

6,81-6,95 (3 H, multiplet);

7,00-7,17 (5 H, multiplet);

7,03 a 7,31 (5 H, multiplet).

(59b) 5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}-2,3-dimethoxyfenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3,4--dimethoxy-5-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]aminu (950 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (985 mg) a tetrahydroboritanu

18.10.00

sodného (330 mg). Surový produkt byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí toluenu a ethylacetátu (10 : 1, objemově), čímž byl získán izomer A sloučeniny uvedené v titulu (215 mg) ve formě žlutého oleje a izomer B sloučeniny uvedené v titulu (370 mg) ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

3,80 (3 H, singlet);

3,81 (3 H, singlet);

4,36 (1 H, singlet);

6,25 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);

6,33 (1 H, dublet, J= 1,8 Hz);

6,79 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,94-6,98 (1 H, multiplet);

7,09-7,21 (4 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,758 (3 H, singlet);

3,764 (3 H, singlet);

3,81 (3 H, singlet);

4,38 (1 H, singlet);

6,25 (1 H, dublet, J= 1,8 Hz);

6,30 (1 H, dublet, J= 1,8 Hz);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,88-6,94 (1 H, multiplet);

7,06-7,26 (4 H, multiplet).

(59c) 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylaminu (360 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (310 mg), čímž bylo získáno 150 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,65 (9 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,78 (3 H, singlet);

3,80 (3 H, singlet);

3,86 (3 H, singlet);

4,49 (1 H, singlet);

6,55 (1 H, široký);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,97-7,00 (1 H, multiplet);

7,05-7,12 (2 H, multiplet);

7,25-7,31 (2 H, multiplet);

7,52-7,70 (1 H, široký).

(59d) 4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (57d), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (147 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a

po čištění bylo získáno 82 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,20-1,45 (3 H, široký);

3,35-3,90 (10 H, multiplet);

4,25-4,50 (1 H, široký);

6,50-6,70 (1 H, multiplet);

6,80-7,70 (7 H, multiplet);

7,80-8,00 (1 H, multiplet).

Teplota tání: 200 °C až 205 °C.

Příklad 60

4-(5-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dion (sloučenina č. 2-3476)

(60a) *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3,4-dimethoxy-5--nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3,4-dimethoxy-5-nitrofenyl-4-methoxyfenyl-ketonu (750 mg), hydrochloridu 1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (915 mg), triethylaminu (1,98 ml), chloridu titaničitého (0,31 ml), kyanohydroboritanu sodného (660 mg) a kyseliny octové (0,20 ml), čímž bylo získáno 990 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,5 Hz);

3,61-3,66 (celkem 1 H, multiplet);

3,77, 3,818, 3,82, 3,91 a 3,96 (celkem 9 H, singlet každý);

4,52 a 4,55 (celkem 1 H, singlet každý);

18.10.00

6,66-6,91 (5 H, multiplet);

7,03-7,06 (1 H, multiplet);

7,14-7,17 (2 H, multiplet);

7,30 a 7,37 (celkem 1 H, dublet každý, J= 2,0 Hz a 1,9 Hz).

(60b) 5-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}-2,3-dimethoxyfenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3,4-dimethoxy-5-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]aminu (870 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,04 g) a tetrahydroboritanu sodného (302 mg), čímž bylo získáno 550 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,62 a 3,69 (1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

3,76, 3,765, 3,768, 3,80, 3,807 a 3,814 (celkem 9 H, singlet každý);

4,39 a 4,41 (celkem 1 H, singlet každý);

6,25-6,27 (1 H, multiplet);

6,31-6,35 (1 H, multiplet);

6,65-6,71 (1 H, multiplet);

6,77-6,89 (4 H, multiplet);

7,19-7,22 (2 H, multiplet).

(60c) 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,5-difluor-fenyl)ethyl-amino](4-methoxyfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce 5-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4--methoxyfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylaminu (540 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a

4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (348 mg), čímž bylo získáno 260 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35-1,38 (3 H, multiplet);

1,63 a 1,65 (celkem 9 H, singlet každý);

3,63-3,70 (1 H, multiplet);

3,76, 3,79, 3,80 3,84, 3,87 a 3,93 (celkem 9 H, singlet každý);

4,49 a 4,53 (celkem 1 H, singlet každý);

6,59-6,71 (2 H, multiplet);

6,80-6,90 (4 H, multiplet);

7,21-7,28 (2 H, multiplet);

7,52-7,71 (1 H, široký).

(60d) 4-(5-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (57d), byla provedena reakce s 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,5-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionem (610 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 137 mg izomerní směsi sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,48 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,70-3,77 (9 H, multiplet);

4,10-4,50 (1 H, široký);

4,80-5,20 (1 H, široký);

6,69-7,90 (9 H, multiplet).

Teplota tání: 167 °C až 171 °C.

18.10.00

Příklad 61

4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3477)

(61a) *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2-methoxy-5-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 2-methoxy-5-nitrofenyl-4-methoxyfenylketonu (1,29 g), hydrochloridu 1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (1,74 g), triethylaminu (3,76 ml), chloridu titaničitého (0,59 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,25 g) a kyseliny octové (0,39 ml), čímž bylo získáno 1,78 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33-1,37 (3 H, multiplet);

3,60 a 3,66 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

3,76, 3,79, 3,81 a 3,83 (celkem 6 H, singlet každý);

4,91 a 4,93 (celkem 1 H, singlet každý);

6,65-6,90 (6 H, multiplet);

7,17 a 7,22 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,6 Hz a 8,6 Hz);

8,10 a 8,17 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,9 Hz, 8,6 Hz a 2,9 Hz, 8,8 Hz);

8,27 a 8,50 (celkem 1 H, dublet. každý, J= 2,8 Hz a 2,9 Hz).

(61b) 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}-4-methoxyfenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2-methoxy-5-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]aminu (1,75 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu),

hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,24 g) a tetrahydroboritanu sodného (651 mg) a po čištění bylo získáno 471 mg izomeru A a 650 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje a oranžové pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,59 (3 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,77 (1 H, singlet);

6,58 (1 H, J= 2,9 Hz, 8,6 Hz);

6,63-6,72 (3 H, multiplet);

6,78 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,85 (2 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,6 Hz);

7,16-7,23 (2 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,67 (3 H, singlet);

3,81 (3 H, singlet);

4,88 (1 H, singlet);

6,49-6,52 (2 H, multiplet);

6,64-6,70 (2 H, multiplet);

6,80 (2 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,6 Hz);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,26 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 105 °C až 106 °C.

(61c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylaminu (450 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (416 mg), čímž bylo získáno 570 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,68 (3 H, singlet);

3,76 (3 H, singlet);

4,90 (1 H, singlet);

6,64-6,70 (1 H, multiplet);

6,77-6,86 (5 H, multiplet);

7,21 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,26-7,31 (1 H, široký);

7,40 (1 H, široký singlet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylaminu (630 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (582 mg), čímž bylo získáno 880 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

1,62 (9 H, singlet);
3,65 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,74 (3 H, singlet);
3,81 (3 H, singlet);
4,92 (1 H, singlet);
6,64-6,70 (1 H, multiplet);
6,76-6,80 (3 H, multiplet);
6,86-6,89 (2 H, multiplet);
7,11 (1 H, široký);
7,16-7,28 (3 H, multiplet).

(61d) 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (57d), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (200 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 118 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle zelené pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,59 (3 H, dublet, J= 6,4 Hz);
3,56 (3 H, singlet);
3,72 (3 H, singlet);
4,47 (1 H, široký);
5,07 (1 H, široký singlet);
6,90-6,99 (5 H, multiplet);
7,27-7,42 (4 H, multiplet);
7,69 (1 H, singlet).

Teplota tání: 258 °C až 263 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (57d), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (200 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 122 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ·ppm:

1,52 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,71 (3 H, singlet);

3,77 (3 H, singlet);

4,21 (1 H, široký);

5,27 (1 H, široký singlet);

6,94 (1 H, dublet, J= 8,9 Hz);

7,00 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,17-7,39 (3 H, multiplet);

7,47 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

7,55 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz);

7,60-7,64 (1 H, multiplet).

Teplota tání: 200 °C až 204 °C.

Příklad 62

4-(3-{[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-42)

(62a) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (500 mg) a 4-*terc*-

18.10.00

-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (500 mg), čímž bylo získáno 605 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,52 (1 H, singlet);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

6,94-7,31 (9 H, multiplet).

(62b) Hydrochlorid 4-(3-{[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Do roztoku izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (570 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v ethylacetátu (5 ml) byl přidán roztok chlorovodíku v ethylacetátu (4 M, 3 ml). Vzniklá reakční směs pak byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Po této době byla reakční směs zředěna diethyletherem. Vzniklá sraženina byla odfiltrována a pak vysušena, čímž bylo získáno 472 mg hydrochloridu izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

4,21 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,10 (1 H, singlet);

7,00 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,20-7,21 (1 H, multiplet);

18.10.00

7,30-7,59 (8 H, multiplet).

Teplota tání: 192 °C až 195 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -0,1° (c= 1,00, kyselina octová);

Příklad 63

4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion a jeho hydrochlorid (sloučenina č. 2-42)

(63a) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (500 mg) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (410 mg), čímž bylo získáno 450 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,52 (1 H, singlet);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,97-7,38 (9 H, multiplet).

(63b) Hydrochlorid 4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

18.10.00

Do roztoku izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) v bezvodém dichlormethanu (5 ml), byla přidána kyselina trifluoroctová (2 ml). Výsledná reakční směs pak byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Po této době bylo rozpouštědlo a přebytek kyseliny trifluoroctové oddestilován za sníženého tlaku. Výsledný odparek byl opět rozpuštěn v ethylacetátu (10 ml) a byl k němu přidán roztok chlorovodíku v ethylacetátu (4 M, 2 ml). Vzniklá reakční směs pak byla míchána po dobu 15 minut za laboratorní teploty. Po této době byla reakční směs zředěna diethyletherem. Vzniklá sraženina byla odfiltrována a pak vysušena, čímž bylo získáno 260 mg hydrochloridu izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ. ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

4,21 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,09 (1 H, singlet);

6,99 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,20-7,22 (1 H, multiplet);

7,34-7,41 (3 H, multiplet);

7,47-7,60 (5 H, multiplet).

Teplota tání: 192 °C až 196 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +11,1° (c= 1,00, kyselina octová).

(63c) 4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (175 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 129 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,56 (3 H, široký);

3,76 (3 H, singlet);

4,19 (1 H, široký);

5,00 (1 H, široký);

6,91-7,00 (3 H, multiplet);

7,20-7,24 (2 H, multiplet);

7,45-7,56 (5 H, multiplet);

7,69 (1 H, singlet).

Teplota tání: 193 °C až 200 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +102,6° (c= 0,76, kyselina octová).

Příklad 64

4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-56)

(64a) *N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (4,42 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (4,42 g), triethylaminu (11,7 ml), chloridu titaničitého (2,01 ml),

18.10.00

kyanohydroboritanu sodného (4,25 g) a kyseliny octové (1,31 ml), čímž bylo získáno 860 mg polárnějšího izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,82 (3 H, singlet);

4,63 (1 H, singlet);

6,66-6,72 (1 H, multiplet);

6,76-6,85 (2 H, multiplet);

6,90 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,17 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,41 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);

7,61 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

8,04 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,0 Hz);

8,22 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz).

(64b) 3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]aminu (820 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,13 g) a tetrahydroboritanu sodného (328 mg), čímž bylo získáno 480 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

4,47 (1 H, singlet);

6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,2 Hz);

18.10.00

6,62 (1 H, dublet, J= 1,6 Hz);
6,62-6,71 (2 H, multiplet);
6,80 (2 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,3 Hz);
6,86 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,04 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);
7,20 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

(64c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (450 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (450 mg), čímž bylo získáno 610 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,81 (3 H, singlet);
4,55 (1 H, singlet);
6,66-6,70 (1 H, multiplet);
6,80 (2 H, dublet dubletů, J= 1,9 Hz, 8,1 Hz);
6,88 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,19-7,31 (6 H, multiplet).

(64d) Hydrochlorid 4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-hydroxy--3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5--difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-

18.10.00

-cyklobuten-1,2-dionu (200 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 175 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě hnědé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,65 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

4,24 (1 H, multiplet);

5,13 (1 H, singlet);

6,99 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,19-7,22 (2 H, multiplet);

7,23-7,42 (4 H, multiplet);

7,52-7,57 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 180 °C až 185 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +14,7° (c= 0,90, kyselina octová).

(64e) 4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (340 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 202 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,55 (3 H, široký);

3,76 (3 H, singlet);

18.10.00

4,20 (1 H, široký);

5,04 (1 H, široký);

6,93-7,00 (3 H, multiplet);

7,17-7,30 (4 H, multiplet);

7,46 (2 H, dublet, J= 8,2 Hz);

7,55 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,69 (1 H, dublet, J= 0,5 Hz).

Teplota tání: 195 °C až 200 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +117,3° (c= 1,03, kyselina octová).

Příklad 65

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-ethoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3485)

(65a) *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-ethoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-ethoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (1,0 g), 1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (1,16 g), triethylaminu (2,01 ml), chloridu titaničitého (0,49 ml), kyanohydroboritanu sodného (975 mg) a kyseliny octové (0,32 ml), čímž bylo získáno 1,41 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34-1,44 (6 H, multiplet);

3,61 a 3,67 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

3,98 a 4,21 (celkem 2 H, kvartet každý, J= 6,9 Hz a 6,9 Hz);

4,42 a 4,68 (celkem 1 H, singlet každý);

18.10.00

6,66-6,89 (5 H, multiplet);

7,13-7,16 (2 H, multiplet);

7,40 a 7,49 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz a 7,8 Hz);

7,60-7,66 (1 H, multiplet);

8,03-8,12 (1 H, multiplet);

8,22-8,26 (1 H, multiplet).

(65b) 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-ethoxyfenyl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-ethoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]aminu (1,39 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,84 g) a tetrahydroboritanu sodného (537 mg) a po čištění bylo získáno 316 mg izomeru A a 531 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

1,38 (3 H, triplet, J= 6,8 Hz);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,98 (2 H, kvartet, J= 6,9 Hz);

4,46 (1 H, singlet);

6,56-6,70 (4 H, multiplet);

6,76-6,85 (4 H, multiplet);

7,11 (1 H, triplet, J= 7,6 Hz);

7,18 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,41 (3 H, triplet, J= 6,7 Hz);

18.10.00

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,02 (2 H, kvartet, J= 6,9 Hz);
4,46 (1 H, singlet);
6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,1 Hz);
6,62 (1 H, singlet);
6,62-6,70 (2 H, multiplet);
6,77-6,87 (4 H, multiplet);
7,04 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,18 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

(65c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-ethoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-ethoxyfenyl)methyl}fenylaminu (288 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (277 mg), čímž bylo získáno 393 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35-1,40 (6 H, multiplet);
1,63 (9 H, singlet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,98 (2 H, kvartet, J= 6,9 Hz);
4,56 (1 H, singlet);
6,66-6,72 (1 H, multiplet);
6,79 (4 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,6 Hz);
7,07-7,08 (1 H, multiplet);
7,17 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,24-7,39 (3 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl-

18.10.00

amino](4-ethoxyfenyl)methyl}fenylaminu (438 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (422 mg), čímž bylo získáno 494 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,41 (3 H, triplet, J= 7,0 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,9 Hz);

4,03 (2 H, kvartet, J= 6,9 Hz);

4,54 (1 H, singlet);

6,65-6,70 (1 H, multiplet);

6,80 (2 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,4 Hz);

6,87 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,04-7,41 (6 H, multiplet).

(65d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-ethoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-ethoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (352 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 299 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle hnědé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,30 (3 H, triplet, J= 6,8 Hz);

1,65 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,01 (2 H, kvartet, J= 6,9 Hz);

4,29 (1 H, široký);

18.10.00

5,13 (1 H, singlet);
6,93 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,16 (2 H, dublet dubletů, J= 1,6 Hz, 7,9 Hz);
7,26-7,54 (7 H, multiplet).

Teplota tání: 185 °C až 190 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-ethoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (468 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 338 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,32 (3 H, triplet, J= 7,1 Hz);
1,65 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);
4,03 (2 H, kvartet, J= 7,1 Hz);
4,23 (1 H, široký);
5,13 (1 H, singlet);
6,97 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,20-7,22 (2 H, multiplet);
7,28-7,42 (4 H, multiplet);
7,51-7,55 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 178 °C až 182 °C.

Příklad 66

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-propoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3489)

18.10.00

(66a) *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)(4-propoxyfenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-propoxyfenylketonu (790 mg), 1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (870 mg), triethylaminu (1,54 ml), chloridu titaničitého (0,37 ml), kyanohydroboritanu sodného (733 mg) a kyseliny octové (0,24 ml), čímž bylo získáno 1,16 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,01 a 1,04 (celkem 3 H, triplet každý, J= 7,5 Hz a 7,4 Hz);

1,35 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,5 Hz a 6,5 Hz);

1,73-1,86 (2 H, multiplet);

3,61 a 3,67 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,87 a 3,92 (celkem 2 H, triplet každý, J= 6,5 Hz a 6,6 Hz);

4,62 a 4,68 (celkem 1 H, singlet každý);

6,66-6,91 (5 H, multiplet);

7,14 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,40 a 7,49 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz a 7,8 Hz);

7,61 a 7,66 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,0 Hz a 7,9 Hz);

8,04 a 8,10 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,8 Hz, 8,0 Hz a 1,8 Hz, 8,0 Hz);

8,23-8,26 (1 H, multiplet).

(66b) 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-propoxyfenyl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitro-

18.10.00

fenyl)(4-propoxyfenyl)methyl]aminu (1,41 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,41 g) a tetrahydroboritanu sodného (411 mg), čímž bylo získáno 915 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,00 a 1,03 (celkem 3 H, triplet každý, J= 7,4 Hz a 7,4 Hz);

1,31 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,73-1,85 (2 H, multiplet);

3,64 a 3,69 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

3,87 a 3,91 (celkem 2 H, triplet každý, J= 6,6 Hz a 6,5 Hz);

4,46 (1 H, singlet);

6,50-6,70 (4 H, multiplet);

6,77-6,87 (4 H, multiplet);

7,04 a 7,11 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 7,7 Hz, 7,9 Hz a 7,6 Hz, 7,9 Hz);

7,18 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

(66c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-propoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-propoxyfenyl)methyl}fenylaminu (860 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (599 mg). Surový produkt byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí toluenu a ethylacetátu (10 : 1, objemově), čímž byl získán izomer A (457 mg) a izomer B (206 mg) sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,00 (3 H, triplet, J= 7,5 Hz);
1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
1,77 (2 H, multiplet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,87 (2 H, triplet, J= 6,6 Hz);
4,56 (1 H, singlet);
6,66-6,71 (1 H, multiplet);
6,80 (4 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,07-7,36 (6 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,04 (3 H, triplet, J= 7,5 Hz);
1,33 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
1,81 (2 H, multiplet);
3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,91 (2 H, triplet, J= 6,6 Hz);
4,54 (1 H, singlet);
6,65-6,70 (1 H, multiplet);
6,81 (2 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,4 Hz);
6,88 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);
7,05-7,29 (6 H, multiplet).

(66d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-propoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-propoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (440 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 381 mg

18.10.00

izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

0,95 (3 H, triplet, J= 7,4 Hz);

1,63 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

1,70 (2 H, multiplet);

3,91 (2 H, triplet, J= 6,6 Hz);

4,30 (1 H, široký);

5,13 (1 H, singlet);

6,94 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,14-7,19 (3 H, multiplet);

7,27-7,36 (2 H, multiplet);

7,45 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,51 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,56 (1 H, singlet).

Teplota tání: 176 °C až 180 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-propoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (195 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 170 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

0,97 (3 H, triplet, J= 7,5 Hz);

1,64 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

1,72 (2 H, multiplet);

3,93 (2 H, triplet, J= 6,6 Hz);

4,24 (1 H, široký);

5,14 (1 H, singlet);

18.10.00

6,98 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,19-7,21 (2 H, multiplet);

7,29-7,42 (4 H, multiplet);

7,52-7,54 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 167 °C až 172 °C.

Příklad 67

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-isopropoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3490)

(67a) *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)(4-isopropoxyfenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-isopropoxyfenylketonu (850 mg), 1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (936 mg), triethylaminu (1,66 ml), chloridu titaničitého (0,39 ml), kyanohydroboritanu sodného (788 mg) a kyseliny octové (0,26 ml), čímž bylo získáno 1,20 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,29-1,37 (9 H, multiplet);

3,61 a 3,68 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

4,46-4,57 (1 H, multiplet);

4,62 a 4,67 (celkem 1 H, singlet každý);

6,66-6,83 (4 H, multiplet);

6,87 (1 H, dublet, J= 8,5 Hz);

7,11-7,15 (2 H, multiplet);

7,40 a 7,49 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz a 8,0 Hz);

7,62 a 7,66 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,0 Hz a 7,5 Hz);

18.10.00

8,03-8,12 (1 H, multiplet);

8,23-8,26 (1 H, multiplet).

(67b) 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-isopropoxyfenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)(4-isopropoxyfenyl)methyl]aminu (1,17 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,50 g) a tetrahydroboritanu sodného (437 mg), čímž bylo získáno 1,0 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,29-1,34 (9 H, multiplet);

3,64 a 3,68 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

4,45-4,55 (1 H, multiplet);

4,45 a 4,46 (celkem 1 H, singlet každý);

6,50-6,70 (4 H, multiplet);

6,75-6,85 (4 H, multiplet);

7,02-7,18 (3 H, multiplet).

(67c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-isopropoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-isopropoxyfenyl)methyl}fenylaminu (930 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (648 mg), čímž bylo po čištění získáno 463 mg izomeru A a 407 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,30 (6 H, dublet, J= 6,1 Hz);
1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,48 (1 H, multiplet);
4,55 (1 H, singlet);
6,66-6,71 (1 H, multiplet);
6,76-6,82 (4 H, multiplet);
7,08-7,37 (6 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,33-1,35 (9 H, multiplet);
1,63 (9 H, singlet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,53 (2 H, multiplet);
6,64-6,70 (1 H, multiplet);
6,79-6,87 (4 H, multiplet);
7,05-7,40 (6 H, multiplet).

(67d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-isopropoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-isopropoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (450 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 369 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle hnědé pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,24 (6 H, dublet, J= 5,9 Hz);

18.10.00

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,25-4,38 (1 H, široký);
4,60 (1 H, multiplet);
5,11 (1 H, singlet);
6,91 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,14-7,37 (5 H, multiplet);
7,45 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,50 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,55 (1 H, singlet).

Teplota tání: 194 °C až 198 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-isopropoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (386 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 302 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,26 (6 H, dublet dubletů, J= 1,9 Hz, 6,0 Hz);
1,65 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,24 (1 H, široký);
4,63 (1 H, multiplet);
5,13 (1 H, singlet);
6,96 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,21 (2 H, dublet dubletů, J= 1,7 Hz, 8,0 Hz);
7,23-7,43 (4 H, multiplet);
7,52-7,54 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 176 °C až 179 °C.

Příklad 68

18.10.00

4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-39)

(68a) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (300 mg) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (310 mg), čímž bylo získáno 267 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,56 (1 H, singlet);

6,92-7,14 (6 H, multiplet);

7,23-7,40 (5 H, multiplet).

(68b) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (250 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 158 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

18.10.00

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,24 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,20 (1 H, singlet);

7,20-7,35 (5 H, multiplet);

7,39-7,60 (4 H, multiplet);

7,69 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,6 Hz).

Teplota tání: 180 °C až 182 °C.

Příklad 69

4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-53)

(69a) *N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluorfenyl-3-nitrofenylketonu (3,0 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (3,55 g), triethylaminu (9,38 ml), chloridu titaničitého (1,61 ml), kyanohydroboritanu sodného (3,08 g) a kyseliny octové (1,05 ml), čímž bylo získáno 4,48 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 a 1,38 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

3,59-3,67 (1 H, multiplet);

4,68 a 4,72 (celkem 1 H, singlet každý);

6,67-6,81 (3 H, multiplet);

6,96-7,08 (2 H, multiplet);

7,21-7,27 (2 H, multiplet);

7,43 a 7,51 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz a 7,8 Hz);

18.10.00

7,60 a 7,64 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,0 Hz a 7,8 Hz);

8,06 a 8,13 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,8 Hz, 7,9 Hz a 1,8 Hz, 7,9 Hz);

8,21-8,25 (1 H, multiplet).

(69b) 3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (4,40 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (6,54 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,81 g) a po čištění bylo získáno 1,24 g izomeru A a 1,66 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,47 (1 H, singlet);

6,59 (2 H, dublet dubletů, J= 1,9 Hz, 4,0 Hz);

6,64-6,71 (2 H, multiplet);

6,82 (2 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 6,6 Hz);

6,93 (2 H, triplet, J= 8,6 Hz);

7,12 (1 H, dublet dubletů, J= 7,7 Hz, 8,4 Hz);

7,23-7,52 (2 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,58-3,66 (1 H, multiplet);

4,50 (1 H, singlet);

6,51-6,83 (6 H, multiplet);

18.10.00

6,91-7,10 (3 H, multiplet);

7,23-7,29 (2 H, multiplet).

(69c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (500 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (517 mg), čímž bylo získáno 681 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,59 (1 H, singlet);

6,66-6,72 (1 H, multiplet);

6,77-6,82 (2 H, multiplet);

6,95 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,04-7,07 (1 H, multiplet);

7,16-7,41 (5 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (500 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (517 mg), čímž bylo získáno 580 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

18.10.00

1,64 (9 H, singlet);
3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,59 (1 H, singlet);
6,66-6,71 (1 H, multiplet);
6,76-6,81 (2 H, multiplet);
7,01-7,07 (3 H, multiplet);
7,16-7,36 (5 H, multiplet).

(69d) Hydrochlorid 4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (627 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 542 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,66 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,32 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
5,27 (1 H, singlet);
7,17-7,32 (6 H, multiplet);
7,34-7,43 (2 H, multiplet);
7,56 (1 H, singlet);
7,71 (2 H, dublet dubletů, J= 5,4 Hz, 8,7 Hz).

Teplota tání: 183 °C až 187 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -68,0° (c= 0,89, kyselina octová).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5--difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (551 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 501 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,66 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,26 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,28 (1 H, singlet);

7,19-7,43 (8 H, multiplet);

7,54 (1 H, singlet);

7,72 (2 H, dublet dubletů, J= 5,5 Hz, 8,6 Hz).

Teplota tání: 187 °C až 190 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -12,8° (c= 1,00, kyselina octová).

(69e) 4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Izomer B hydrochloridu 4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)-ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v methanolu (5 ml). U výsledného roztoku bylo pH upraveno přidáváním 1 M vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a 1 M roztoku hydroxidu sodného na hodnotu 4. Pak byl roztok zředěn vodou. Vzniklá sraženina byla odfiltrována, promyta vodou a diethyletherem a pak vysušena, čímž bylo získáno 164 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,57 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,23 (1 H, široký);

5,20 (1 H, široký singlet);

6,98 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,17-7,30 (6 H, multiplet);

7,51-7,53 (1 H, multiplet);

7,62 (2 H, dublet dubletů, J= 5,5 Hz, 8,5 Hz);

7,68 (1 H, singlet).

Teplota tání: 188 °C až 192 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +38,2° (c= 1,09, kyselina octová).

Příklad 70

Hydrochlorid 4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylpropylamino]-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3111)

(70a) *N*-[(4-fluorfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--fenylpropyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluorfenyl-3-nitrofenylketonu (2,0 g), (*R*)-1-fenylpropylaminu (2,11 g), triethylaminu (4,55 ml), chloridu titaničitého (1,08 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,16 g) a kyseliny octové (0,70 ml), čímž bylo získáno 2,85 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,83 a 0,87 (celkem 3 H, triplet každý, J= 7,4 Hz a 7,4 Hz);

1,62-1,86 (2 H, multiplet);

3,31 a 3,36 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,9 Hz a 7,0 Hz);

18.10.00

4,65 a 4,70 (celkem 1 H, singlet každý);

6,94 a 7,05 (celkem 2 H, triplet každý, J= 8,7 Hz a 8,7 Hz);

7,12-7,67 (8 H, multiplet);

8,01-8,13 (2 H, multiplet);

8,18-8,26 (1 H, multiplet).

(70b) 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylpropylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(4-fluorfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-fenylpropyl]aminu (2,70 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (4,06 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,18 g) a po čištění bylo získáno 778 mg izomeru A a 615 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,81 (3 H, triplet, J= 7,4 Hz);

1,58-1,80 (2 H, multiplet);

3,43 (1 H, triplet, J= 7,0 Hz);

4,46 (1 H, singlet);

6,56-6,59 (1 H, multiplet);

6,63 (1 H, singlet);

6,69 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

6,90 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,09-7,34 (8 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,83 (3 H, triplet, J= 7,5 Hz);

1,57-1,81 (2 H, multiplet);

3,32 (1 H, triplet, J= 7,0 Hz);

18.10.00

4,47 (1 H, singlet);
6,50 (1 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,1 Hz);
6,57-6,63 (2 H, multiplet);
6,97-7,04 (3 H, multiplet);
7,15-7,35 (7 H, multiplet).

(70c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylpropylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylpropylamino]methyl}fenylaminu (625 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (691 mg), čímž bylo získáno 710 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
0,81 (3 H, triplet, J= 7,5 Hz);
1,62 (9 H, singlet);
1,57-1,88 (2 H, multiplet);
3,38 (1 H, triplet, J= 6,9 Hz);
4,56 (1 H, singlet);
6,92 (2 H, triplet, J= 8,6 Hz);
7,09-7,35 (11 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylpropylamino]methyl}fenylaminu (534 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (588 mg), čímž bylo získáno 760 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

0,83 (3 H, triplet, J= 7,4 Hz);
1,62 (9 H, singlet);
1,62-1,81 (2 H, multiplet);
3,34 (1 H, triplet, J= 7,0 Hz);
4,56 (1 H, singlet);
6,99-7,35 (13 H, multiplet).

(70d) Hydrochlorid 4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylpropylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylpropylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (627 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 436 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
0,58 (3 H, triplet, J= 7,4 Hz);
1,90-2,02 (1 H, multiplet);
2,39-2,50 (1 H, multiplet);
3,99 (1 H, široký);
5,01 (1 H, singlet);
7,18-7,25 (3 H, multiplet);
7,32-7,37 (3 H, multiplet);
7,43-7,45 (4 H, multiplet);
7,53 (1 H, singlet);
7,61 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,7 Hz).

Teplota tání: 190 °C až 194 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -131,5° (c= 1,13, kyselina octová).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylpropylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (500 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 427 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

0,56 (3 H, triplet, J= 7,5 Hz);

1,91-2,01 (1 H, multiplet);

2,43-2,51 (1 H, multiplet);

3,83 (1 H, široký);

5,01 (1 H, singlet);

7,26-7,49 (11 H, multiplet);

7,65 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,7 Hz).

Teplota tání: 180 °C až 185 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -38,5° (c= 0,50, kyselina octová).

Příklad 71

Hydrochlorid 4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,5-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-54)

(70a) *N*-[(4-chlorfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-chlorfenyl-3-nitrofenylketonu (2,0 g), 1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (2,40 g), triethylaminu (4,26 ml), chloridu titaničitého (1,01 ml), kyanohydroboritanu sodného (3,02 g) a kyseliny octové (0,66 ml), čímž bylo

18.10.00

získáno 2,92 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 a 1,38 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,61-3,67 (1 H, multiplet);

4,66 a 4,71 (celkem 1 H, singlet každý);

6,67-6,80 (3 H, multiplet);

7,19-7,28 (3 H, multiplet);

7,34 a 7,36 (celkem 1 H, singlet každý);

7,43 a 7,51 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz a 8,0 Hz);

7,57-7,64 (1 H, multiplet);

8,05-8,14 (1 H, multiplet);

8,20-8,23 (1 H, multiplet).

(71b) 3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(4-chlorfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]aminu (2,79 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,79 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,10 g) a po čištění bylo získáno 808 mg izomeru A a 572 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,47 (1 H, singlet);

6,57-6,71 (4 H, multiplet);

6,78-6,84 (2 H, multiplet);

7,10-7,52 (5 H, multiplet).

18.10.00

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,58-3,63 (1 H, multiplet);

4,48 (1 H, singlet);

6,51-6,54 (1 H, multiplet);

6,57-6,58 (1 H, multiplet);

6,62-6,71 (2 H, multiplet);

6,74-6,80 (2 H, multiplet);

7,05 (1 H, dublet dubletů, J= 7,6 Hz, 7,9 Hz);

7,24-7,30 (4 H, multiplet).

(71c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (562 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (555 mg), čímž bylo získáno 731 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,58 (1 H, singlet);

6,66-6,72 (1 H, multiplet);

6,79 (2 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,4 Hz);

7,03 (1 H, dublet, J= 6,8 Hz);

7,23-7,40 (7 H, multiplet).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (479 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (473 mg), čímž bylo získáno 644 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,62 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,57 (1 H, singlet);

6,66-6,71 (1 H, multiplet);

6,76-6,80 (2 H, multiplet);

7,00-7,02 (1 H, multiplet);

7,25-7,35 (7 H, multiplet).

(71d) Hydrochlorid 4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 245 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,32 (1 H, široký);

5,25 (1 H, singlet);

7,16-7,19 (3 H, multiplet);

18.10.00

7,26-7,36 (2 H, multiplet);
7,44-7,47 (3 H, multiplet);
7,58 (1 H, singlet);
7,66 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 182 °C až 185 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 255 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě hnědé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,66 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,27 (1 H, široký);
5,26 (1 H, singlet);
7,22 (2 H, dublet dubletů, J= 1,9 Hz, 8,2 Hz);
7,28-7,45 (4 H, multiplet);
7,51-7,54 (3 H, multiplet);
7,69 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 180 °C až 185 °C.

Příklad 72

Hydrochlorid 4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3400)

(72a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluor-3-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]amin

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-3-nitrofenyl-4-methoxyfenylketonu (2,0 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (2,81 g), triethylaminu (6,08 ml), chloridu titaničitého (0,96 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,03 g) a kyseliny octové (0,62 ml), čímž bylo získáno 2,63 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

3,58 a 3,64 (celkem 1 H, kvarteť každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

3,77 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

4,53 a 4,60 (celkem 1 H, singlet každý);

6,77-6,97 (3 H, multiplet);

7,02-7,26 (5 H, multiplet);

7,49-7,60 (1 H, multiplet);

8,04-8,09 (1 H, multiplet).

(72b) 5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}-2-fluorfenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluor-3--nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]aminu (2,5 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,29 g) a tetrahydroboritanu sodného (957 mg), čímž bylo získáno 1,82 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 a 1,31 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,58-3,66 (1 H, multiplet);

3,77 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

3,76 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

18.10.00

4,41 (1 H, singlet);
6,56-6,61 (1 H, multiplet);
6,68-6,72 (1 H, multiplet);
6,77-6,94 (4 H, multiplet);
7,06-7,18 (4 H, multiplet).

(72c) 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylaminu (500 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (477 mg), čímž bylo po čištění získáno 225 mg izomeru A a 256 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje a žluté pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,75 (3 H, singlet);
4,53 (1 H, singlet);
6,80 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,94-7,28 (8 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,80 (3 H, singlet);
4,51 (1 H, singlet);

18.10.00

6,87-7,00 (5 H, multiplet);
7,06-7,27 (5 H, multiplet).

(72d) Hydrochlorid 4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (200 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 175 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle šedé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,65 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,74 (3 H, singlet);
4,33 (1 H, široký);
5,10 (1 H, singlet);
6,94 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,13-7,15 (1 H, multiplet);
7,26-7,32 (2 H, multiplet);
7,44-7,57 (4 H, multiplet);
7,80 (1 H, dublet dubletů, J= 1,6 Hz, 7,7 Hz).

Teplota tání: 175 °C až 177 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (225 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 190 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

18.10.00

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,23 (1 H, široký);

5,19 (1 H, singlet);

6,98 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,21-7,23 (1 H, multiplet);

7,27-7,32 (1 H, multiplet);

7,44-7,61 (5 H, multiplet);

7,76 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 7,9 Hz).

Teplota tání: 175 °C až 178 °C.

Příklad 73

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3401)

(73a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2-fluor-5-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 2-fluor-5-nitrofenyl-4-methoxyfenylketonu (828 mg), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (1,16 g), triethylaminu (2,52 ml), chloridu titaničitého (0,40 ml), kyanohydroboritanu sodného (840 mg) a kyseliny octové (0,62 ml), čímž bylo získáno 860 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

3,61 a 3,69 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,77 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

13.10.00

4,89 a 4,90 (celkem 1 H, singlet každý);

6,80-6,95 (3 H, multiplet);

7,02-7,23 (5 H, multiplet);

8,05-8,17 (1 H, multiplet);

8,45 a 8,59 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,9 Hz, 6,3 Hz a 2,9 Hz, 6,3 Hz).

(73b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorfenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2-fluor-5--nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]aminu (800 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,05 g) a tetrahydroboritanu sodného (306 mg) a po čištění bylo získáno 330 mg izomeru A a 350 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,73 (1 H, singlet);

6,50-6,54 (1 H, multiplet);

6,70 (1 H, dublet dubletů, J= 2,9 Hz, 6,0 Hz);

6,78-6,83 (3 H, multiplet);

6,95-6,99 (1 H, multiplet);

7,05-7,27 (4 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

18.10.00

4,83 (1 H, singlet);
6,43-6,47 (1 H, multiplet);
6,64 (1 H, dublet dubletů, J= 2,9 Hz, 6,1 Hz);
6,70-7,26 (8 H, multiplet).

(73c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorfenylaminu (268 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (255 mg), čímž bylo získáno 348 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,76 (3 H, singlet);
4,85 (1 H, singlet);
6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,95-7,57 (7 H, multiplet)
7,57 (1 H, široký).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorfenylaminu (316 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (301 mg), čímž bylo získáno 476 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Izomer B

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,80 (3 H, singlet);
4,87 (1 H, singlet);
6,86-7,27 (9 H, multiplet)
7,44 (1 H, široký).

(73d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (318 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 258 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,66 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,74 (3 H, singlet);
4,48 (1 H, široký);
5,10 (1 H, singlet);
6,94 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);
7,14-7,19 (2 H, multiplet);
7,37-7,52 (5 H, multiplet);
7,85 (1 H, dublet dubletů, J= 2,6 Hz, 6,3 Hz).

Teplota tání: 190 °C až 193 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-

18.10.00

amino](4-methoxyfenyl)methyl}-4-fluorfenylaminu (444 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 325 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,62 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,78 (3 H, singlet);

4,29 (1 H, široký);

5,24 (1 H, singlet);

7,01 (2 H, dublet, J= 8,9 Hz);

7,18-7,27 (2 H, multiplet);

7,39-7,63 (5 H, multiplet);

7,72-7,74 (1 H, multiplet).

Teplota tání: 185 °C až 190 °C.

Příklad 74

Hydrochlorid 4-(3-{[(*S*)-1-cyklohexylethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-2)

(74a) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*S*)-1-cyklohexylethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce {[(*S*)-1-cyklohexylethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (1,63 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) příkladu 31) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,33 g), čímž bylo získáno 1,89 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,97-1,41 (9 H, multiplet);

1,52-1,80 (14 H, multiplet);

18.10.00

2,35-2,42 (1 H, multiplet);
3,77 a 3,78 (celkem 3 H, singlet každý);
4,91 (1 H, singlet);
6,82-6,85 (2 H, multiplet);
7,16-7,36 (6 H, multiplet).

(74b) Hydrochlorid 4-(3-{[(*S*)-1-cyklohexylethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*S*)-1-cyklohexylethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionem (482 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 415 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
0,95-1,37 (9 H, multiplet);
1,60-1,76 (4 H, multiplet);
1,82-1,92 (1 H, multiplet);
2,88 (1 H, široký);
3,75 a 3,76 (celkem 3 H, singlet každý);
5,53 (1 H, široký);
6,98-7,01 (2 H, multiplet);
7,36-7,47 (3 H, multiplet);
7,60 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
7,68 (2 H, dublet dubletů, J= 5,5 Hz, 8,6 Hz).

Teplota tání: 192 °C až 195 °C.

Příklad 75

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(2,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-49)

18.10.00

(75a) *N*-[1-(2,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3--nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (2,0 g), hydrochloridu 1-(2,4-difluorfenyl)ethylaminu (3,01 g), triethylaminu (6,5 ml), chloridu titaničitého (1,03 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,06 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž bylo získáno 2,90 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,39-1,43 (3 H, multiplet);

3,76 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

3,87 a 3,95 (celkem 1 H, kvartet každý, J=6,8 Hz a 6,7 Hz);

4,65 (1 H, singlet);

6,75 a 6,90 (4 H, multiplet);

7,14-7,28 (3 H, multiplet);

7,39 a 7,48 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz a 8,0 Hz);

7,61 a 7,69 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,5 Hz a 7,7 Hz);

8,03 a 8,09 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,0 Hz, 8,0 Hz a 1,8 Hz, 7,8 Hz);

8,23-8,27 (1 H, multiplet).

(75b) 3-{[1-(2,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(2,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (2,80 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,34 g) a tetrahydrohlinitanu sodného (1,12 g), čímž bylo získáno 2,23 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,75 a 3,79 (celkem 3 H, singlet každý);

3,91-3,96 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,8 Hz a 6,6 Hz);

4,46-4,64 (celkem 1 H, singlet každý);

6,50 a 6,56 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,0 Hz, 8,1 Hz a 2,0 Hz, 8,1 Hz);

6,62-6,86 (6 H, multiplet);

7,01 a 7,09 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,8 Hz a 7,9 Hz);

7,18-7,31 (3 H, multiplet).

(75c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(2,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{[1-(2,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (2,18 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,63 g) a po čištění a dělení bylo získáno 812 mg izomeru A a 754 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje a světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,40 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,75 (3 H, singlet);

3,93 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);

4,56 (1 H, singlet);

6,74-6,88 (4 H, multiplet);

7,07-7,45 (7 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

1,38 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,80 (3 H, singlet);
3,93 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);
4,55 (1 H, singlet);
6,73-6,88 (4 H, multiplet);
7,04-7,38 (7 H, multiplet).

(75d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(2,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(2,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (395 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 336 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle červené pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,69 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,75 (3 H, singlet);
4,45 (1 H, široký);
5,23 (1 H, široký singlet);
6,97 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,23-7,41 (5 H, multiplet);
7,52 (1 H, singlet);
7,59 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,84-7,90 (1 H, multiplet).

Teplota tání: 182 °C až 187 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(2,4-

18.10.00

-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (455 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 314 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle červené pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,69 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,39 (1 H, široký);

5,19 (1 H, široký singlet);

6,97 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,23-7,43 (5 H, multiplet);

7,55-7,60 (3 H, multiplet);

7,86-7,92 (1 H, multiplet).

Teplota tání: 178 °C až 185 °C.

Příklad 76

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3-chlorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-31)

(76a) *N*-[1-(3-chlorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3--nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (2,0 g), hydrochloridu 1-(3-chlorfenyl)ethylaminu (2,99 g), triethylaminu (6,5 ml), chloridu titaničitého (1,03 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,06 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž bylo získáno 2,69 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

1,37 a 1,38 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,60 a 3,67 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,63 a 4,67 (celkem 1 H, singlet každý);

6,81 a 6,89 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz a 7,9 Hz);

7,05-7,30 (6 H, multiplet);

7,39 a 7,48 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz a 7,9 Hz);

7,60 a 7,67 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,8 Hz a 7,9 Hz);

8,01-8,11 (1 H, multiplet);

8,22-8,26 (1 H, multiplet).

(76b) 3-{[1-(3-chlorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(3-chlorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (2,60 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,11 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,04 g), čímž bylo získáno 2,15 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,63 a 3,68 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

3,76 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

4,47 (1 H, singlet);

6,49-6,70 (3 H, multiplet);

6,97 a 6,86 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz a 8,5 Hz);

18.10.00

7,02-7,35 (7 H, multiplet).

(76c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3-chlorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{[1-(3-chlorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (2,09 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,57 g) a po čištění bylo získáno 481 mg izomeru A a 504 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,56 (1 H, singlet);

6,80 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,09-7,36 (10 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, singlet);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,03-7,34 (10 H, multiplet).

(76d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3-chlorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3--chlorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (441 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 250 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,65 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,74 (3 H, singlet);

4,24 (1 H, široký);

5,09 (1 H, široký singlet);

6,96 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,22 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,33-7,37 (2 H, multiplet);

7,43-7,54 (7 H, multiplet).

Infračervené absorpční spektrum ν_{max} (cm^{-1}): 1800,2, 1703,8, 1582,3, 1516,7, 1440,6, 1257,4.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3--chlorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (474 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 333 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,67 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

4,18 (1 H, široký);

5,07 (1 H, široký singlet);

18.10.00

6,99 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,35-7,56 (10 H, multiplet).

Teplota tání: 170 °C až 173 °C.

Příklad 77

Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{[(4-methoxyfenyl)-1-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3494)

(77a) *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(3--trifluormethylfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (2,0 g), hydrochloridu 1-(3-trifluormethylfenyl)ethylaminu (3,51 g), triethylaminu (6,5 ml), chloridu titaničitého (1,03 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,06 g) a kyseliny octové (0,67 ml), čímž bylo získáno 2,92 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,40 a 1,41 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz a 6,7 Hz);

3,71 a 3,77 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,7 Hz);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,60 a 4,65 (celkem 1 H, singlet každý);

6,81 a 6,90 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz a 8,7 Hz);

7,14 a 7,17 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz a 8,7 Hz);

7,36-7,66 (6 H, multiplet);

8,00-8,12 (1 H, multiplet);

8,20-8,26 (1 H, multiplet).

18.10.00

(77b) 3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(3-trifluormethylfenyl)ethyl]aminu (2,85 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,15 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,05 g), čímž bylo získáno 2,60 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,71-3,84 (1 H, multiplet);

3,75 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

4,43 a 4,44 (celkem 1 H, singlet každý);

6,49-6,69 (3 H, multiplet);

6,78 a 6,86 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz a 8,7 Hz);

7,03 a 7,11 (celkem 1 H, triplet, J= 7,8 Hz a 7,7 Hz);

7,17-7,21 (2 H, multiplet);

7,41-7,53 (4 H, multiplet).

(77c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (2,16 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,49 g) a po čištění bylo získáno 620 mg izomeru A a 650 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

1,40 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,62 (9 H, singlet);
3,75 (3 H, singlet);
3,76 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,54 (1 H, singlet);
6,79 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,07 (1 H, multiplet);
7,17 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,24-7,53 (7 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,39 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,76 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,81 (3 H, singlet);
4,52 (1 H, singlet);
6,89 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,02 (1 H, multiplet);
7,16-7,28 (5 H, multiplet);
7,41 (4 H, multiplet).

(77d) Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{[(4-methoxyfenyl)-1-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)--3-cyklobuten-1,2-dionu (610 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 522 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě hnědé pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

18.10.00

1,69 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,73 (3 H, singlet);

4,37 (1 H, široký);

5,09 (1 H, široký singlet);

6,94 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,28 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,36 (1 H, dublet dubletů, J= 7,8 Hz, 8,0 Hz);

7,43 (1 H, dublet, J= 8,4 Hz);

7,52-7,54 (3 H, multiplet);

7,64-7,68 (1 H, multiplet);

7,73-7,77 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 183 °C až 188 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3-trifluormethylfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)--3-cyklobuten-1,2-dionu (630 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 457 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,68 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,32 (1 H, široký);

5,11 (1 H, široký singlet);

6,99 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,33-7,41 (3 H, multiplet);

7,51-7,54 (3 H, multiplet);

7,66-7,70 (1 H, multiplet);

7,74-7,79 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 180 °C až 185 °C.

18.10.00

Příklad 78

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,4-dimethylfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3493)

(78a) *N*-[1-(3,4-dimethylfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (1,0 g), hydrochloridu 1-(3,4-dimethylfenyl)ethylaminu (1,44 g), triethylaminu (3,25 ml), chloridu titaničitého (0,51 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,03 g) a kyseliny octové (0,33 ml), čímž bylo získáno 1,45 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,359 a 1,364 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,8 Hz a 6,6 Hz);

2,25, 2,26 a 2,27 (celkem 6 H, singlet každý);

3,53 a 3,62 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,7 Hz);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,66 a 4,68 (celkem 1 H, singlet každý);

6,80 a 7,22 (7 H, multiplet);

7,37 a 7,49 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,8 Hz a 7,9 Hz);

7,59 a 7,70 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,8 Hz a 7,5 Hz);

8,00-8,10 (1 H, multiplet);

8,21-8,26 (1 H, multiplet).

(78b) 3-{[1-(3,4-dimethylfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-dimethylfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxy-

18.10.00

fenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (1,32 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,61 g) a tetrahydroboritanu sodného (539 mg), čímž bylo získáno 1,10 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,26 (6 H, singlet);

3,59 a 3,64 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,7 Hz);

3,75 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

4,51 (1 H, singlet);

6,48-6,57 (1 H, multiplet);

6,62-6,72 (2 H, multiplet);

6,78 a 6,85 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz a 8,6 Hz);

6,96-7,11 (4 H, multiplet);

7,19 a 7,24 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,6 Hz a 8,7 Hz).

(78c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-dimethylfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{[1-(3,4-dimethylfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (1,06 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (812 mg) a po čištění bylo získáno 456 mg izomeru A a 428 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky a světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

19.10.00

1,62 (9 H, singlet);
2,31 (6 H, singlet);
3,60 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,75 (3 H, singlet);
4,60 (1 H, singlet);
6,79 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,81-6,99 (1 H, multiplet);
7,09-7,34 (8 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,62 (9 H, singlet);
2,25 (6 H, singlet);
3,59 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,80 (3 H, singlet);
4,58 (1 H, singlet);
6,87 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,96-7,10 (2 H, multiplet);
7,14-7,27 (7 H, multiplet).

(78d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,4-dimethylfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-dimethylfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (360 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 289 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

18.10.00

2,19 (3 H, singlet);
2,23 (3 H, singlet);
3,74 (3 H, singlet);
4,08 (1 H, široký);
4,99 (1 H, široký);
6,96 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);
7,05 (1 H, singlet);
7,09 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);
7,19 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);
7,29 (1 H, dublet, J= 7,1 Hz);
7,35-7,42 (2 H, multiplet);
7,50-7,52 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 200 °C až 206 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4--dimethylfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)--3-cyklobuten-1,2-dionu (350 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 305 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,63 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);
2,22 (3 H, singlet);
2,25 (3 H, singlet);
3,78 (3 H, singlet);
4,00-4,06 (1 H, široký);
4,96 (1 H, široký);
6,99 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,08-7,10 (2 H, multiplet);
7,20 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,35-7,42 (3 H, multiplet);

18.10.00

7,47 (1 H, singlet);

7,51 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

Teplota tání: 198 °C až 203 °C.

Příklad 79

4-(3-{[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxyamino-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3514)

Izomer B 4-(3-{[(*S*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4--methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (500 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (b) příkladu 62) a roztok vodného roztoku hydroxylaminu (50%, vyjádřeno v procentech hmotnostních, 0,064 ml) v methanolu (5 ml) byly míchány po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Po této době byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází gradientem směsi dichlormethanu a methanolu (50 : 1 až 20 : 1, objemově), čímž bylo získáno 346 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě hnědé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,28 (3 H, široký);

3,54 (1 H, široký);

3,72 (3 H, singlet);

4,40 (1 H, široký);

6,86-7,46 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 115 °C až 118 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -32,0 (c= 0,505, ethanol).

18.10.00

Příklad 80

4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxyamino-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3514)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (79), byla provedena reakce izomeru B 4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-methoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (c) příkladu 18) a vodného roztoku hydroxylaminu (50%, vyjádřeno v procentech hmotnostních, 0,038 ml), čímž bylo získáno 270 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě hnědé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,27 (3 H, dublet, J= 6,4 Hz);

3,54 (1 H, široký);

3,72 (3 H, singlet);

4,40 (1 H, široký);

6,87 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,94 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,06-7,08 (1 H, multiplet);

7,15-7,42 (7 H, multiplet).

Teplota tání: 90 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +42,8° (c= 0,535, ethanol).

Příklad 81

Hydrochlorid (2-{3-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4--methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1--ylamino)octové kyseliny (sloučenina č. 2-3513)

18.10.00

(81a) *terc*-butylester (2-{3-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3,4-dioxo-1--cyklobuten-1-ylamino)octové kyseliny

Do suspenze izomeru B 4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-methoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) příkladu 18) a hydrochloridu *terc*-butylesteru glycinu (116 mg) v *terc*-butanolu (5 ml) byl přidán triethylamin (0,13 ml) a vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat za laboratorní teploty po dobu 3 hodin. Po této době byla reakční směs zředěna ethylacetátem, promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena bezvodým síranem hořečnatým a odpařena. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí cyklohexanu a ethylacetátu (1 : 1, objemově), čímž bylo získáno 380 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,45 (9 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,79 (3 H, singlet);

4,33-4,45 (2 H, multiplet);

4,54 (1 H, singlet);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,95-7,28 (9 H, multiplet).

(81b) Hydrochlorid (2-{3-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-amino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3,4-dioxo-1-cyklo-buten-1-ylamino)octové kyseliny

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B *terc*-butylesteru (2-{3-[(*R*)-1--(3,4-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenyl-

amino)-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-ylamino)octové kyseliny (280 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 250 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, široký);

3,76 (3 H, singlet);

4,22-4,24 (1 H, široký);

4,35 (2 H, široký);

5,14 (1 H, široký);

6,99 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);

7,20-7,56 (8 H, multiplet);

8,28 (1 H, široký).

Teplota tání: 168 °C až 171 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +33,8° (c= 1,02, kyselina octová).

Příklad 82

2-(2-{3-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3,4-dioxo-1-cyklobuten-1-ylamino)-ethansulfonová kyselina (sloučenina č. 2-2937)

Izomer B 4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4--methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2--dionu (300 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (c) příkladu 18) a roztok triethylaminu (0,26 ml) a taurinu (157 mg) v methanolu (5 ml) byl míchán po dobu 4 hodin za laboratorní teploty. Výsledná reakční směs byla neutralizována ?? M kyselinou chlorovodíkovou a pak zředěna vodou a ethylacetátem. Vzniklá sraženina byla odfiltrována a čištěna chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí

18.10.00

dichlormethanu a methanolu (10 : 1, objemově), čímž bylo získáno 205 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, široký);

2,79 (2 H, široký);

3,77 (3 H, singlet);

3,95 (2 H, široký);

4,26 (1 H, široký);

5,19 (1 H, široký);

6,86-7,58 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 212 °C až 214 °C.

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +28,5° (c= 1,04, kyselina octová).

Příklad 83

Hydrochlorid 4-(3-{[(4-fluorfenyl)-[1-(thiofen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-81)

(83a) *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(thiofen-2-yl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-3'-nitrobenzofenonu (1,80 g), hydrochloridu 1-(thiofen-2-yl)ethylaminu (2,05 g), triethylaminu (6,1 ml) a chloridu titaničitého (0,9 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), pak byla provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,84 g) a kyseliny octové (0,6 ml), čímž bylo získáno 2,43 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,50 a 1,51 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,90 a 3,94 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,87 a 4,89 (celkem 1 H, singlet každý);

6,78 a 6,80 (celkem 1 H, dublet každý, J= 3,3 Hz);

6,93-7,09 (3 H, multiplet);

7,23-7,34 (3 H, multiplet);

7,42 a 7,51 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz);

7,65 a 7,72 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

8,05 a 8,13 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,2 Hz, 8,1 Hz);

8,23 a 8,28 (celkem 1 H, triplet každý, J= 1,9 Hz).

(83b) 3-{(4-fluorfenyl)[1-(thiofen-2-yl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(thiofen-2-yl)ethyl]aminu (2,41 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,22 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,03 g), čímž bylo po čištění a dělení získáno 687 mg izomeru A a 552 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,46 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,99 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,69 (1 H, singlet);

6,58 (1 H, dublet dubletů, J= 1,8 Hz, 7,5 Hz);

6,68 (1 H, triplet, J= 1,8 Hz);

6,73 (1 H, dublet dubletů, J= 1,8 Hz, 7,5 Hz);

6,83 (1 H, dublet, J= 3,4 Hz);

6,90-6,96 (3 H, multiplet);

7,12 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

18.10.00

7,21 (1 H, dublet dubletů, J= 1,1 Hz, 5,1 Hz);
7,29 (2 H, dublet dubletů, J= 5,5 Hz, 8,6 Hz).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,47 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,92 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,70 (1 H, singlet);
6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 7,9 Hz);
6,64 (1 H, triplet, J= 1,7 Hz);
6,68 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
6,79 (1 H, dublet, J= 3,4 Hz);
6,90-7,06 (4 H, multiplet);
7,22 (1 H, dublet dubletů, J= 1,1 Hz, 5,1 Hz);
7,34 (2 H, dublet dubletů, J= 5,5 Hz, 8,6 Hz).

(83c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[1-(thiofen-2-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-fluorfenyl)[1-(thiofen-2--yl)ethylamino]methyl}fenylaminu (320 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*--butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (431 mg), čímž bylo získáno 431 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,50 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,96 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,79 (1 H, singlet);
6,81 (1 H, dublet, J= 3,2 Hz);
6,91-6,96 (1 H, multiplet);
6,95 (2 H, triplet, J= 8,3 Hz);

18.10.00

7,12-7,53 (7 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-fluorfenyl)[1-(thiofen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylaminu (280 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (190 mg), čímž bylo získáno 317 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,49 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,93 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,79 (1 H, singlet);

6,81 (1 H, dublet, J= 3,2 Hz);

6,95 (1 H, dublet dubletů, J= 3,4 Hz, 5,0 Hz);

7,03 (2 H, triplet, J= 6,5 Hz);

7,02-7,48 (7 H, multiplet).

(83d) Hydrochlorid 4-(3-{[(4-fluorfenyl)-[1-(thiofen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(thiofen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (351 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 282 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,74 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,59 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

18.10.00

5,15 (1 H, singlet);
7,10 (1 H, dublet dubletů, J= 3,7 Hz, 5,0 Hz);
7,15 (1 H, dublet, J= 3,5 Hz);
7,23-7,29 (3 H, multiplet);
7,37 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);
7,45 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,60-7,66 (2 H, multiplet);
7,64 (2 H, dublet dubletů, J= 5,2 Hz, 8,8 Hz).

Teplota tání: 183 °C až 190 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(thiofen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (285 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 225 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,72 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,50 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
5,19 (1 H, singlet);
7,10-7,16 (2 H, multiplet);
7,23-7,43 (4 H, multiplet);
7,46 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
7,56 (1 H, singlet);
7,67 (1 H, dublet, J= 5,2 Hz);
7,71 (2 H, dublet dubletů, J= 5,5 Hz, 8,7 Hz).

Teplota tání: 195 °C až 200 °C.

18.10.00

Příklad 84

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3501)

(84a) *N*-[1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-3'-nitrobenzofenonu (1,71 g), hydrochloridu 1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethylaminu (2,73 g), triethylaminu (5,8 ml) a chloridu titaničitého (0,9 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), pak byla provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,76 g) a kyseliny octové (0,6 ml), čímž bylo získáno 2,71 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 a 1,38 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz);

3,52 a 3,59 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz);

3,78 (6 H, singlet);

4,71 a 4,74 (celkem 1 H, singlet každý);

6,33 a 6,37 (celkem 1 H, dublet každý, J= 2,3 Hz);

6,39 (2 H, dublet, J= 2,2 Hz);

6,96 a 7,04 (celkem 2 H, triplet každý, J= 8,6 Hz);

7,22-7,33 (2 H, multiplet);

7,40 a 7,49 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz);

7,56 a 7,67 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

8,10 a 8,12 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,0 Hz);

8,25 a 8,26 (celkem 1 H, singlet každý).

(84b) 3-{[1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethyl]-*N*-(4-fluor-

18.10.00

fenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (2,70 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,13 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,00 g), čímž bylo po čištění a dělení získáno 892 mg izomeru A a 546 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,77 (6 H, singlet);

4,53 (1 H, singlet);

6,36 (1 H, triplet, J= 2,2 Hz);

6,43 (2 H, dublet, J= 2,2 Hz);

6,57 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);

6,64 (1 H, singlet);

6,69 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

6,92 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,10 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,24-7,28 (2 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,77 (6 H, singlet);

4,54 (1 H, singlet);

6,36 (1 H, triplet, J= 1,5 Hz);

6,37 (2 H, dublet, J= 2,1 Hz);

6,50 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

6,59 (1 H, singlet);

6,65 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

6,96-7,06 (3 H, multiplet);

7,28-7,32 (2 H, multiplet).

18.10.00

(84c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (708 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (411 mg), čímž bylo získáno 953 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,60 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,78 (6 H, singlet);

4,63 (1 H, singlet);

6,37 (1 H, triplet, J= 2,2 Hz);

6,40 (2 H, dublet, J= 2,2 Hz);

6,94 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,05-7,11 (1 H, multiplet);

7,22-7,49 (5 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (526 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (306 mg), čímž bylo získáno 673 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,56 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

18.10.00

3,77 (6 H, singlet);

4,63 (1 H, singlet);

6,36 (1 H, triplet, J= 2,3 Hz);

6,38 (2 H, dublet, J= 2,2 Hz);

7,00-7,05 (3 H, multiplet);

7,22-7,49 (5 H, multiplet).

(84d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-dimethoxyfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (426 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 371 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,63 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,72 (6 H, singlet);

4,13-4,18 (1 H, multiplet);

5,11 (1 H, singlet);

6,51 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz);

6,55 (2 H, dublet, J= 2,0 Hz);

7,17 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,24 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz);

7,34 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

7,46 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

7,58 (1 H, singlet);

7,64 (2 H, dublet dubletů, J= 5,6 Hz, 8,7 Hz).

Teplota tání: 191 °C až 194 °C.

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5--dimethoxyfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (338 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 241 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,74 (6 H, singlet);

4,05 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,13 (1 H, singlet);

6,53 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz);

6,57 (2 H, dublet, J= 2,1 Hz);

7,29 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz);

7,29-7,40 (2 H, multiplet);

7,41-7,44 (1 H, multiplet);

7,52 (1 H, singlet);

7,69 (2 H, dublet dubletů, J= 5,4 Hz, 8,6 Hz).

Teplota tání: 189 °C až 192 °C.

Příklad 85

Hydrochlorid 4-(3-{(4-fluorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dionu (sloučenina č. 2-3502)

(85a) *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-3'-nitrobenzofenonu (2,14 g), hydrochloridu 1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylaminu (3,33 g), triethylaminu (7,2 ml) a chloridu titaničitého (1,1 ml), čímž

byla získána odpovídající iminová sloučenina. Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), pak byla provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (2,19 g) a kyseliny octové (0,7 ml), čímž bylo získáno 3,35 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,8 Hz);

3,56-3,64 (celkem 1 H, multiplet);

4,65 a 4,70 (celkem 1 H, singlet každý);

6,83-6,91 (2 H, multiplet);

6,98 a 7,07 (celkem 2 H, triplet každý, J= 8,7 Hz);

7,20-7,27 (2 H, multiplet);

7,43 a 7,52 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz);

7,56 a 7,62 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

8,08 a 8,14 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

8,21 a 8,23 (celkem 1 H singlet každý).

(85b) 3-{(4-fluorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]aminu (3,30 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,96 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,25 g), čímž bylo po čištění a dělení získáno 1,25 g izomeru A a 975 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,44 (1 H, singlet);

6,65-6,64 (3 H, multiplet);

6,90-7,00 (4 H, multiplet);

18.10.00

7,13 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);
7,21-7,42 (2 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,30 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,57 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,47 (1 H, singlet);
6,53 (1 H, dublet dubletů, J= 1,4 Hz, 7,9 Hz);
6,58 (1 H, dublet, J= 1,8 Hz);
6,63 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
6,88 (2 H, triplet, J= 7,5 Hz);
6,98-7,08 (3 H, multiplet);
7,22-7,31 (2 H, multiplet).

(85c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-fluorfenyl)[1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (450 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (266 mg), čímž bylo získáno 953 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,56 (1 H, singlet);
6,91-7,04 (4 H, multiplet);
7,22-7,46 (6 H, multiplet).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-fluorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (928 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (548 mg), čímž bylo získáno 1,25 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,59 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,56 (1 H, singlet);

6,90 (2 H, dublet dubletů, J= 6,6 Hz, 8,3 Hz);

7,04 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,22-7,48 (6 H, multiplet).

(85d) Hydrochlorid 4-(3-{(4-fluorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (473 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1 ml), čímž bylo získáno 350 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($DMSO-d_6$) δ ppm:

1,65 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,32 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

5,20 (1 H, singlet);

7,20-7,26 (3 H, multiplet);

7,34-7,46 (4 H, multiplet);

18.10.00

7,56 (1 H, singlet);

7,70 (2 H, dublet dubletů, J= 5,4 Hz, 8,5 Hz).

Teplota tání: 189 °C až 193 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4--fluorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (509 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1 ml), čímž bylo získáno 310 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,26 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,26 (1 H, singlet);

7,24 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz);

7,32-7,46 (5 H, multiplet);

7,53 (1 H, singlet);

7,71 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,6 Hz).

Teplota tání: 192 °C až 197 °C.

Příklad 86

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-dichlorfenyl)ethylamino](4--fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dionu (sloučenina č. 2-3505)

(86a) *N*-[1-(3,5-dichlorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)(3--nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-3'-nitrobenzofenonu (3,00 g), hydrochloridu 1-(3,5-dichlorfenyl)ethylaminu (3,00 g),

triethylaminu (6,8 ml) a chloridu titaničitého (1,0 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), pak byla provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (2,07 g) a kyseliny octové (0,7 ml), čímž bylo získáno 3,40 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 a 1,38 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz);

3,50-3,66 (celkem 1 H, multiplet);

4,67 a 4,71 (celkem 1 H, singlet každý);

6,96-7,17 (5 H, multiplet);

7,21-7,42 (2 H, multiplet);

7,42 a 7,52 (celkem 2 H, triplet každý, J= 7,9 Hz);

7,58 a 7,64 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

8,06 a 8,13 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,3 Hz);

8,20 a 8,24 (celkem 1 H singlet každý).

(86b) 3-{[1-(3,5-dichlorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,5-dichlorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (3,39 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,86 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,23 g), čímž bylo po čištění a dělení získáno 970 mg izomeru A a 567 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje a bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

4,47 (1 H, singlet);

6,58-6,60 (2 H, multiplet);

6,66 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

6,93 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);
7,10-7,15 (2 H, multiplet);
7,16 (2 H, dublet, J= 1,8 Hz);
7,22-7,39 (2 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,58 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,49 (1 H, singlet);
6,52 (1 H, dublet dubletů, J= 2,4 Hz, 8,0 Hz);
6,59 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz);
6,64 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);
6,90-7,14 (3 H, multiplet);
7,21 (2 H, dublet, J= 1,9 Hz);
7,23-7,31 (3 H, multiplet).

(86c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-dichlorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,5-dichlorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (491 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (279 mg), čímž bylo získáno 400 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,64 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);
4,58 (1 H, singlet);
6,95 (2 H, triplet, J= 8,6 Hz);
7,04 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,13 (2 H, dublet, J= 1,9 Hz);

7,22-7,44 (6 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,5-dichlorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (535 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (304 mg), čímž bylo získáno 646 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,59 (1 H, singlet);

7,00-7,06 (1 H, multiplet);

7,04 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,12 (2 H, dublet, J= 1,8 Hz);

7,21-7,38 (6 H, multiplet).

(86d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-dichlorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-dichlorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (391 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1 ml), čímž bylo získáno 326 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,63 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,32 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);
5,31 (1 H, singlet);
7,21-7,25 (3 H, multiplet);
7,35 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);
7,42-7,45 (1 H, multiplet);
7,47 (2 H, dublet, J= 1,5 Hz);
7,58-7,70 (4 H, multiplet).

Teplota tání: 189 °C až 192 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-dichlorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (605 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 498 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,28 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
5,34 (1 H, singlet);
7,27-7,42 (5 H, multiplet);
7,48-7,56 (3 H, multiplet);
7,64 (1 H, triplet, J= 1,9 Hz);
7,70 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,7 Hz).

Teplota tání: 193 °C až 198 °C.

Příklad 87

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)propylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-42)

(87a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)propyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (2,00 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)propylaminu (2,75 g), triethylaminu (6,5 ml) a chloridu titaničitého (1,0 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), pak byla provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,97 g) a kyseliny octové (0,7 ml), čímž bylo získáno 3,18 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,80 a 0,86 (celkem 3 H, triplet každý, J= 7,4 Hz);

1,55-1,82 (2 H, multiplet);

3,31 a 3,38 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,4 Hz);

3,76 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

4,57 a 4,62 (celkem 1 H, singlet každý);

6,80 a 6,90 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

6,82-7,17 (5 H, multiplet);

7,38 a 7,48 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz);

7,57 a 7,64 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,8 Hz);

8,03 a 8,09 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,3 Hz);

8,20 a 8,25 (celkem 1 H singlet každý).

(87b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)propylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)propyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (3,17 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,66 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,17 g), čímž bylo získáno 2,76 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

0,89 (3 H, triplet, J= 6,6 Hz);
1,51-1,76 (2 H, multiplet);
3,34 a 3,41 (celkem 1 H, triplet každý, J= 6,6 Hz);
3,75 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);
4,40 (1 H, singlet);
6,48-6,68 (3 H, multiplet);
6,77 a 6,86 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,8 Hz);
6,83-6,94 (1 H, multiplet);
7,00-7,19 (5 H, multiplet).

(87c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)propylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)propylamino](4-methoxy-fenyl)methyl}fenylaminu (2,70 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,56 g), čímž bylo po čištění a dělení získáno 652 mg izomeru A a 657 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
0,88 (3 H, triplet, J= 6,8 Hz);
1,51-1,90 (2 H, multiplet);
1,63 (9 H, singlet);
3,38 (1 H, triplet, J= 6,7 Hz);
3,75 (3 H, singlet);
4,50 (1 H, singlet);
6,79 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);
6,85-7,03 (1 H, multiplet);
7,16 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);
7,03-7,36 (6 H, multiplet).

Izomer B

0,86 (3 H, triplet, J= 7,5 Hz);
1,51-1,83 (2 H, multiplet);
1,68 (9 H, singlet);
3,41 (1 H, triplet, J= 6,7 Hz);
3,86 (3 H, singlet);
4,53 (1 H, singlet);
6,93 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,90-6,98 (1 H, multiplet);
7,24 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,04-7,37 (6 H, multiplet).

(87d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)propylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)propylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (622 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 482 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
0,60 (3 H, triplet, J= 7,4 Hz);
1,87-1,99 (1 H, multiplet);
2,32-2,38 (1 H, multiplet);
3,73 (3 H, singlet);
4,03-4,13 (1 H, multiplet);
4,98 (1 H, singlet);
6,93 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,07-7,09 (2 H, multiplet);
7,31 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);
7,43-7,54 (4 H, multiplet);
7,46 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 185 °C až 188 °C.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)propylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (626 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 498 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

0,57 (3 H, triplet, J= 7,4 Hz);

1,88-1,98 (1 H, multiplet);

2,34-2,42 (1 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

3,92 (1 H, dublet, J= 10,5 Hz);

5,00 (1 H, singlet);

6,99 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,14-7,16 (1 H, multiplet);

7,32-7,56 (6 H, multiplet);

7,52 (2 H, dublet, J= 8,9 Hz).

Teplota tání: 188 °C až 192 °C (rozkl.).

Příklad 88

4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3376)

(88a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)-(2--methoxy-5-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-2'-methoxy-5'-nitrobenzofenonu (3,11 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu

(2,73 g), triethylaminu (5,8 ml) a chloridu titaničitého (0,9 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), pak byla provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,76 g) a kyseliny octové (0,6 ml) a po čištění a dělení bylo získáno 1,62 g izomeru A a 2,19 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,60 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,79 (3 H, singlet);

4,89 (1 H, singlet);

6,90-6,95 (3 H, multiplet);

7,05-7,15 (2 H, multiplet);

7,20-7,33 (3 H, multiplet);

8,20 (1 H, dublet dubletů, J= 2,9 Hz, 7,8 Hz);

8,48 (1 H, dublet, J= 2,8 Hz).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,91 (1 H, singlet);

6,83 (1 H, dublet, J= 9,0 Hz);

6,87-6,92 (1 H, multiplet);

6,98-7,11 (4 H, multiplet);

7,24-7,28 (2 H, multiplet);

8,12 (1 H, dublet dubletů, J= 2,9 Hz, 9,1 Hz);

8,30 (1 H, dublet, J= 2,8 Hz).

(88b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}-4-methoxyfenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru A *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*--[(4-fluorfenyl)-(2-methoxy-5-nitrofenyl)methyl]aminu (700 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (800 mg) a tetrahydroboritanu sodného (258 mg), čímž bylo získáno 523 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,58 (3 H, singlet);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,72 (1 H, singlet);

6,59-6,68 (2 H, multiplet);

6,72 (1 H, dublet, J= 8,4 Hz);

6,91 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

6,96-7,18 (3 H, multiplet);

7,24-7,38 (2 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru B *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*--[(4-fluorfenyl)-(2-methoxy-5-nitrofenyl)methyl]aminu (660 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (762 mg) a tetrahydroboritanu sodného (243 mg), čímž bylo získáno 332 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,60-3,71 (1 H, multiplet);

3,64 (3 H, singlet);

4,88 (1 H, singlet);

6,50-6,67 (2 H, multiplet);
6,65 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
6,85-6,92 (1 H, multiplet);
6,95-7,18 (4 H, multiplet).

(88c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-4-methoxyfenylaminu (526 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (351 mg), čímž bylo získáno 588 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,64 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);
3,68 (3 H, singlet);
4,86 (1 H, singlet);
6,85 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,92 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz);
6,93-6,99 (1 H, multiplet);
7,08-7,42 (6 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-4-methoxyfenylaminu (324 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (232 mg), čímž bylo získáno 407 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

18.10.00

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,62 (1 H, kvartet, J= 6,0 Hz);

3,72 (3 H, singlet);

4,92 (1 H, singlet);

6,79 (1 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,86-6,93 (1 H, multiplet);

7,01 (2 H, triplet, J= 8,4 Hz);

7,01-7,37 (6 H, multiplet).

(88d) 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4--difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (560 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 425 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,35 (3 H, široký);

3,34-3,75 (1 H, multiplet);

3,55 (3 H, singlet);

4,80 (1 H, široký);

6,84 (1 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,05-7,15 (3 H, multiplet);

7,25-7,41 (4 H, multiplet);

7,47 (1 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,83 (1 H, singlet).

Teplota tání: 191 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-4-methoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (402 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1 ml), čímž bylo získáno 153 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,31 (3 H, široký);

3,34-3,64 (1 H, multiplet);

3,62 (3 H, singlet);

4,89 (1 H, široký);

6,78-6,80 (1 H, multiplet);

7,05-7,18 (3 H, multiplet);

7,31-7,58 (5 H, multiplet);

7,63 (1 H, singlet).

Teplota tání: 230 °C (rozkl.).

Příklad 89

4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3377)

(89a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)-(3,4-dimethoxy-5-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-3',4'-dimethoxy-5'-nitrobenzofenonu (2,47 g), hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (2,83 g), triethylaminu (5,6 ml) a chloridu titaničitého (1,0 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina.

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), pak byla provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (2,04 g) a kyseliny octové (0,7 ml) a po čištění bylo získáno 3,42 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz);

3,58-3,67 (1 H, multiplet);

3,82, 3,88, 3,92 a 3,97 (celkem 6 H, singlet každý);

4,54 (1 H, singlet);

6,85-7,39 (9 H, multiplet).

(89b) 5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}-2,3-dimethoxyfenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)-(3,4-dimethoxy-5-nitrofenyl)methyl]aminu (3,42 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,65 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,17 g) a po čištění a dělení bylo získáno 1,10 g izomeru A a 1,39 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

3,82 (3 H, singlet);

4,38 (1 H, singlet);

6,22 (1 H, dublet, J= 1,8 Hz);

6,30 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);

6,93 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz);

6,90-6,97 (1 H, multiplet);

7,07-7,18 (2 H, multiplet);

7,22-7,28 (2 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,58 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,76 (6 H, singlet);

4,41 (1 H, singlet);

6,22 (1 H, dublet, J= 1,4 Hz);

6,28 (1 H, dublet, J= 1,4 Hz);

6,88-6,92 (1 H, multiplet);

7,01 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,05-7,11 (2 H, multiplet);

7,24-7,28 (2 H, multiplet).

(89c) 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylaminu (637 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (338 mg), čímž bylo získáno 690 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 4,7 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,65-3,74 (1 H, multiplet);

3,84 (3 H, singlet);

3,94 (3 H, singlet);

4,49 (1 H, singlet);

6,73-6,78 (1 H, multiplet);

18.10.00

6,92-7,01 (3 H, multiplet);
7,08-7,16 (2 H, multiplet);
7,21-7,39 (3 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylaminu (660 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (350 mg), čímž bylo získáno 602 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,38 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,68 (9 H, singlet);
3,64 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);
3,81 (3 H, singlet);
3,90 (3 H, singlet);
4,55 (1 H, singlet);
6,53 (1 H, široký);
6,94-7,00 (1 H, multiplet);
7,03-7,13 (2 H, multiplet);
7,05 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);
7,31-7,38 (2 H, multiplet);
7,60-7,71 (1 H, multiplet).

(89d) 4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-2,3-dimethoxyfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (688 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny

trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 350 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,30 (3 H, široký);

3,33 (1 H, široký);

3,76 (6 H, singlet);

4,38 (1 H, široký);

6,63 (1 H, singlet);

7,02-7,13 (3 H, multiplet);

7,31-7,51 (4 H, multiplet);

7,94 (1 H, singlet).

Teplota tání: 188 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}-2,3-dimethoxy-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (595 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1 ml), čímž bylo získáno 360 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,30 (3 H, široký);

3,33 (1 H, široký);

3,71 (6 H, singlet);

4,44 (1 H, široký);

6,57 (1 H, singlet);

7,06-7,18 (3 H, multiplet);

7,28-7,51 (4 H, multiplet);

7,93 (1 H, singlet).

Teplota tání: 195 °C (rozkl.).

Příklad 90

4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}benzylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-117)

(90a) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-amino](4-methoxyfenyl)methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Dihydrochlorid *N*-[(3-aminomethylfenyl)(4-methoxyfenyl)-methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl)aminu (1,47 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) příkladu 41) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dion (684 mg) byly smíchány a byl k nim přidán triethylamin (0,8 ml) a methanol (30 ml) a vzniklá směs byla míchána po dobu 2 hodin za laboratorní teploty. Po neutralizaci kyselinou chlorovodíkovou byla reakční směs odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl extrahován ethylacetátem. Organický extrakt byl promyt vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem sodným a odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (2 : 1, objemově), čímž bylo získáno 1,09 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,59 (9 H, singlet);

3,54-3,67 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,52 a 4,56 (celkem 1 H, singlet každý);

4,58, 4,74 a 4,81 (celkem 2 H, každý široký);

6,79 a 6,87 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

6,85-6,93 (1 H, multiplet);

7,05-7,38 (8 H, multiplet).

(90b) 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}benzylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55d), byla provedena reakce s 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}benzylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (1,08 g) (připraveným postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 889 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,49 (3 H, široký);

3,70-4,08 (1 H, multiplet);

3,72 a 3,74 (celkem 3 H, singlet každý);

4,59 a 4,61 (celkem 1 H, singlet každý);

4,71 a 5,00 (celkem 2 H, široký každý);

6,90 a 6,94 (celkem 2H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

7,04-7,16 (1 H, multiplet);

7,23-7,82 (6 H, multiplet);

7,41 a 7,45 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,8 Hz).

Teplota tání: 180 °C až 184 °C.

Příklad 91

4-(4-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}benzylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-47)

(91a) 3-*terc*-butoxy-4-(4-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (90a), byla provedena reakce dihydrochloridu *N*-[(4-aminomethylfenyl)(4--methoxyfenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl)aminu (1,88 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) příkladu 43), triethylaminu (3,3 ml) a 4-*terc*-butoxy-3--methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (883 mg) a po čištění bylo

získáno 645 mg izomeru A a 712 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,59 (9 H, singlet);

3,60 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,75 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, singlet);

4,62 (1 H, široký);

4,82 (1 H, široký);

6,79 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,90-6,97 (1 H, multiplet);

7,08-7,36 (8 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,57 (9 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

4,54 (1 H, singlet);

4,65 (1 H, široký);

4,76 (1 H, široký);

6,87 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,92-6,98 (1 H, multiplet);

7,08-7,42 (8 H, multiplet).

(91b) 4-(4-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}benzylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(4-{[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}benzylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (622 mg) (připraveným postupem

popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 168 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,43 (3 H, široký);

3,53-3,70 (1 H, multiplet);

3,80 (3 H, singlet);

4,42-4,58 (2 H, široký);

4,55 (1 H, singlet);

6,82 (2 H, dublet, J= 7,0 Hz);

7,00-7,08 (1 H, multiplet);

7,18-7,48 (8 H, multiplet).

Teplota tání: 188 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(4-{[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}benzylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (705 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 266 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,46 (3 H, široký);

3,73 (3 H, singlet);

3,75-4,03 (1 H, multiplet);

4,52 (1 H, singlet);

4,60-5,08 (2 H, široký);

6,92 (2 H, dublet, J= 8,3 Hz);

7,08-7,16 (1 H, multiplet);

7,21-7,60 (8 H, multiplet).

Teplota tání: 193 °C (rozkl.).

Příklad 92

4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion a jeho hydrochlorid (sloučenina č. 2-42)

(92a) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl-amino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (396 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) příkladu 35) a 4-*terc*-butoxy-3--methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (237 mg), čímž bylo získáno 525 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, triplet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,54 (1 H, singlet);

6,80 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

6,92-6,97 (1 H, multiplet);

7,05-7,14 (3 H, multiplet);

7,17 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,31-7,40 (3 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (340 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) příkladu 35) a 4-*terc*-butoxy-3--methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (339 mg), čímž bylo získáno

464 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, triplet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,52 (1 H, singlet);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,92-6,97 (1 H, multiplet);

7,06-7,17 (3 H, multiplet);

7,19 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,17-7,32 (3 H, multiplet).

(92b) 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (511 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 257 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29 (3 H, široký);

3,58 (1 H, široký);

3,70 (3 H, singlet);

4,35 (1 H, široký);

6,74-6,93 (3 H, multiplet);

7,10-7,55 (7 H, multiplet);

7,64 (1 H, singlet).

Teplota tání: 198 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (774 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) s kyselinou trifluoroctovou (4 ml), čímž bylo získáno 642 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,29 (3 H, široký);

3,30-3,61 (1 H, multiplet);

3,73 (3 H, singlet);

4,35 (1 H, široký);

6,63-7,48 (8 H, multiplet);

7,51 (2 H, dublet, J= 7,4 Hz);

7,64 (1 H, singlet).

Teplota tání: 183 °C (rozkl.).

(92c) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Do roztoku izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (462 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) v ethylacetátu (2 ml) byl přidán roztok chlorovodíku v ethylacetátu (4 M, 2 ml) a vzniklá směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny. Vzniklá pevná látka byla odfiltrována a promyta směsí ethylacetátu a diethyletheru, čímž bylo získáno 120 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,63 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,76 (3 H, singlet);
4,23 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);
5,03 (1 H, singlet);
6,98 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,18 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);
7,21-7,24 (1 H, multiplet);
7,28 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,48-7,58 (5 H, multiplet);
7,61 (1 H, dublet, J= 1,4 Hz).

Teplota tání: 193 °C až 195 °C.

Příklad 93

4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-56)

(93a) 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (7,59 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) příkladu 9), hexahydrátu chloridu nikelnatého (9,05 g) a tetrahydroboritanu sodného (2,89 g) a po čištění bylo získáno 1,18 g izomeru A a 1,17 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,71 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,79 (3 H, singlet);

18.10.00

4,49 (1 H, singlet);
6,60 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);
6,64 (1 H, singlet);
6,57-6,68 (2 H, multiplet);
6,75-6,86 (2 H, multiplet);
6,82 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,14 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,22 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,80 (3 H, singlet);
4,47 (1 H, singlet);
6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 2,3 Hz, 8,0 Hz);
6,62 (1 H, dublet, J= 1,9 Hz);
6,65-6,71 (2 H, multiplet);
6,79 (2 , dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,4 Hz);
6,86 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,04 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);
7,20 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

(93b) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (552 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) a 4-*terc*--butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (331 mg), čímž bylo získáno 740 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, triplet, J= 6,7 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

4,58 (1 H, singlet);

6,67-6,73 (1 H, multiplet);

6,79-6,84 (2 H, multiplet);

6,82 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

6,96-7,01 (1 H, multiplet);

7,20 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,29-7,40 (3 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (570 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (342 mg), čímž bylo získáno 808 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, triplet, J= 6,8 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,81 (3 H, singlet);

4,54 (1 H, singlet);

6,66-6,71 (1 H, multiplet);

6,80 (2 H, dublet, J= 7,1 Hz);

6,88 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,01-7,08 (1 H, multiplet);

7,20 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,23-7,33 (3 H, multiplet).

18.10.00

(93c) 4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (738 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 489 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,48 (3 H, široký);

3,33-3,70 (1 H, široký);

3,70 (3 H, singlet);

4,40 (1 H, široký);

6,82-7,35 (8 H, multiplet);

7,53 (2 H, dublet, J= 8,0 Hz);

7,65 (1 H, singlet).

Teplota tání: 183 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (807 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 510 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,53 (3 H, široký);

3,76 (3 H, singlet);

4,17 (1 H, široký);

5,01 (1 H, široký);

18.10.00

6,91 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,98 (2 H, dublet, J= 8,3 Hz);

7,12-7,32 (4 H, multiplet);

7,44 (2 H, dublet, J= 8,0 Hz);

7,55 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,68 (1 H, singlet).

Teplota tání: 195 °C (rozkl.).

Příklad 94

Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(*p*-tolyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3491)

(94a) *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(*p*-tolyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (10,79 g), a (*R*)-1-(*p*-tolyl)ethylaminu (5,67 g), čímž bylo získáno 7,78 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,35 a 2,37 (celkem 3 H, singlet každý);

3,58 a 3,66 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,8 Hz);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,64 a 4,67 (celkem 1 H, singlet každý);

6,80 a 6,89 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz, 8,6 Hz);

7,06-7,21 (6 H, multiplet);

7,38 a 7,47 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz, 8,0 Hz);

7,61 a 7,70 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz, 7,8 Hz);

8,00-8,10 (1 H, multiplet);

8,21-8,25 (celkem 1 H, singlet každý).

18.10.00

(94b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-*p*-tolylethylamino]-methyl}fenylamin

N-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-*p*-tolylethyl]amin (7,72 g) (připravený postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v ethanolu (150 ml). Do tohoto roztoku byl přidán chlorid cínatý (15,6 g) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Pak byla reakční směs ponechána vychladnout a ethanol byl oddestilován. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu. Organický roztok byl promyt 1 M vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a odpařen za sníženého tlaku. Získaný žlutý olej byl čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí toluenu a tetrahydrofuranu (8 : 1, objemově), čímž bylo získáno 1,43 g izomeru A a 0,78 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,35 (3 H, singlet);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,74 (3 H, singlet);

4,48 (1 H, singlet);

6,56 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,2 Hz);

6,65-6,88 (4 H, multiplet);

7,07-7,30 (7 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

2,35 (3 H, singlet);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

18.10.00

4,48 (1 H, singlet);

6,49 (1 H, dublet tripletů, J= 1,1 Hz, 7,0 Hz);

6,61-6,62 (1 H, multiplet);

6,65 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

6,85 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,02 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

7,10-7,30 (6 H, multiplet).

(94c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(*p*-tolylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Izomer A 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-*p*-tolylethylamino]-methyl}fenylaminu (1,41 g) (připravený postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v methanolu (25 ml). Do tohoto roztoku byl přidán 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dion (1,12 g) a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Po této době bylo za sníženého tlaku odpařeno rozpouštědlo. Získaná světle žlutá pěnovitá pevná látka byla čištěna chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí toluenu a tetrahydrofuranu (10 : 1, objemově), čímž bylo získáno 780 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,61 (9 H, singlet);

2,35 (3 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,74 (3 H, singlet);

4,57 (1 H, singlet);

6,58 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,05-7,40 (10 H, multiplet).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán pro přípravu izomeru A sloučeniny uvedené v titulu, byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-*p*-tolylethylamino]methyl}fenylaminu (750 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (598 mg) a methanolu (10 ml), čímž bylo získáno 990 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,61 (9 H, singlet);

2,35 (3 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,74 (3 H, singlet);

4,57 (1 H, singlet);

6,78 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,05-7,40 (10 H, multiplet).

(94d) Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)--1-(*p*-tolyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(*p*-tolylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (768 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 584 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutobílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,67 (3 H, široký);

2,33 (3 H, široký);

3,74 (3 H, široký);

4,14 (1 H, široký);

18.10.00

4,95 (1 H, široký singlet);
6,95 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);
7,19-7,29 (4 H, široký);
7,34-7,42 (3 H, široký);
7,48 (1 H, široký);
7,51-7,54 (2 H, široký).

Teplota tání: 196 °C až 202 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -42,4 (c= 1,00, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(*p*-tolylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (970 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 652 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutobílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,65 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
2,34 (3 H, široký);
3,77 (3 H, široký);
4,06 (1 H, široký);
4,92 (1 H, široký singlet);
6,99 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);
7,08-7,26 (4 H, široký);
7,30-7,41 (4 H, multiplet);
7,47 (1 H, široký);
7,53 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz).

Teplota tání: 199 °C až 203 °C (rozkl.).

18.10.00

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -16,9 (c= 1,00, kyselina octová).

Příklad 95

Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-74)

(95a) *N*-[(*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (6,00 g), a (*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethylaminu (5,32 g), čímž bylo získáno 8,83 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,61 Hz a 6,62 Hz);

3,55 a 3,64 (celkem 1 H, kvartet. každý, J= 6,61 Hz a 6,63 Hz);

3,76, 3,81 a 3,83 (celkem 6 H, singlet každý);

4,63 a 4,66 (celkem 1 H, singlet každý);

6,77 a 6,93 (4 H, multiplet);

7,09-7,24 (4 H, multiplet);

7,37 a 7,47 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,90 Hz a 7,91 Hz);

7,58 a 7,68 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,93 Hz, 7,94 Hz);

8,01-8,08 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,0 Hz, 7,9 Hz, a 2,0 Hz, 8,0 Hz);

8,22-8,27 (celkem 1 H, dublet každý, J= 1,86 Hz a 1,91 Hz).

18.10.00

(95b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94a), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (8,83 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), bezvodého chloridu cínatého (17,6 g) a ethanolu (50 ml), čímž bylo získáno 1,02 g izomeru A a 1,06 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,75 (3 H, singlet);

3,81 (3 H, singlet);

4,47 (1 H, singlet);

6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 7,1 Hz);

6,66 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz);

6,70 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

6,78 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

6,87 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,10 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);

7,13-7,20 (4 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

3,81 (3 H, singlet);

4,47 (1 H, singlet);

6,49 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,1 Hz);

6,61 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz);

6,65 (1 H, dublet, J= 2,0 Hz);

18.10.00

6,82-6,88 (4 H, multiplet
7,02 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);
7,15-7,35 (4 H, multiplet).

(95c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (990 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (655 mg) a methanolu (25 ml), čímž bylo získáno 1,29 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,62 (9 H, singlet);
3,62 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,75 (3 H, singlet);
3,82 (3 H, singlet);
4,57 (1 H, singlet);
6,79 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,88 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);
7,05-7,20 (4 H, multiplet);
7,25-7,40 (4 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (1,03 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (787 mg) a methanolu (25 ml), čímž bylo získáno 1,17 g izomeru B

18.10.00

sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,62 (9 H, singlet);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

3,81 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, singlet);

6,86-6,89 (4 H, multiplet);

7,03 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,10-7,35 (7 H, multiplet).

(95d) Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)--1-(4-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (1,25 g) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 831 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutobílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,65 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,74 (3 H, singlet);

3,78 (3 H, singlet);

4,14 (1 H, široký);

4,94 (1 H, široký singlet);

6,94-6,99 (4 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,20-7,30 (3 H, multiplet);

7,36 (1 H, triplet, J= 8,1 Hz);

18.10.00

7,43 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,49-7,51 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 191 °C až 195 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -82,6 (c= 1,00, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(4-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,11 g) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 911 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutobílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,65 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

3,79 (3 H, singlet);

4,06 (1 H, široký);

4,92 (1 H, široký singlet);

6,99 (4 H, dublet dubletů, J= 2,9 Hz, 8,8 Hz);

7,39 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,34-7,42 (3 H, multiplet);

7,47 (1 H, singlet);

7,58 (1 H, dublet, J= 8,8 Hz).

Teplota tání: 194 °C až 198 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -1,79 (c= 1,01, kyselina octová).

Příklad 96

18.10.00

3-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion a jeho hydrochlorid (sloučenina č. 2-39)

(96a) *N*-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluorfenyl-3-nitrofenylketonu (12,91 g), a hydrochloridu (*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (10,19 g), čímž bylo získáno 18,47 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,60 Hz a 6,64 Hz);

3,60 a 3,64 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,69 Hz a 6,60 Hz);

4,65 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,85-7,30 (7 H, multiplet);

7,41 a 7,51 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,99 Hz a 7,94 Hz);

7,57 a 7,63 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,82 Hz, 7,84 Hz);

8,05 a 8,12 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,6 Hz, 8,0 Hz, a 1,8 Hz, 8,0 Hz);

8,21 a 8,23 (celkem 1 H, triplet každý, J= 1,87 Hz a 1,90 Hz).

(96b) 3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluor-fenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4--fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (18,44 g), hexahydrátu chloridu nikelnatého (22,69 g), tetrahydroboritanu sodného (7,22 g) a methanolu (150 ml), čímž bylo získáno 1,27 g

izomeru A a 2,79 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,45 (1 H, singlet);

6,57-6,65 (3 H, multiplet);

6,89-6,97 (3 H, multiplet);

7,00-7,27 (5 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,47 (1 H, singlet);

6,50-6,53 (1 H, multiplet);

6,57 (1 H, dublet dubletů, J= 1,6 Hz, 1,9 Hz);

6,63 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,87-6,95 (1 H, multiplet);

6,97-7,15 (5 H, multiplet);

7,23-7,30 (2 H, multiplet).

(96c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (1,24 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (963 mg) a methanolu (15 ml), čímž bylo získáno 597 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,56 (1 H, singlet);
6,91-6,96 (3 H, multiplet);
6,98-7,14 (3 H, multiplet);
7,20-7,41 (5 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (1,31 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,01 g) a methanolu (16 ml), čímž bylo získáno 997 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,56 (1 H, singlet);
6,90-7,15 (6 H, multiplet);
7,20-7,45 (5 H, multiplet);
7,20-7,41 (5 H, multiplet).

(96d) 3-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (585 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 516 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutobílé pevné látky.

13.10.00

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,59 (3 H, dublet, J= 5,7 Hz);

4,30 (1 H, široký);

5,05 (1 H, široký singlet);

6,98-7,00 (3 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,25-7,35 (2 H, multiplet);

7,42-7,65 (5 H, multiplet);

7,77 (1 H, dublet, J= 1,7 Hz).

Teplota tání: 195 °C až 198 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -398,8 (c= 1,00, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (979 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 868 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutobílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,50 (1 H, široký);

4,41 (1 H, široký singlet);

6,71 (1 H, dublet, J= 7,48 Hz);

7,03-7,14 (4 H, multiplet);

7,28-7,43 (4 H, multiplet);

7,51 (1 H, dublet, J= 1,8 Hz);

7,63 (1 H, singlet).

Teplota tání: 130 °C až 132 °C (rozkl.).

18.10.00

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -33,8 (c= 0,10, DMSO).

(96e) Hydrochlorid 3-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Izomer A 3-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (337 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu) byl suspendován v methanolu (5 ml). Do této suspenze byl přidán roztok chlorovodíku v ethylacetátu (4 M, 3 ml), čímž došlo k rozpuštění suspenze. Pak bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Získaná světle žlutobílá pěnovitá pevná látka byla suspendována v diethyletheru a výsledná sraženina byla odfiltrována, čímž bylo získáno 337 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutobílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,70 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

4,31 (1 H, kvartet, J= 6,4 Hz);

5,07 (1 H, singlet);

7,10-7,25 (3 H, multiplet);

7,34 (1 H, dublet dubletů, J= 7,9 Hz, 8,1 Hz);

7,42 (2 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,46-7,55 (2 H, multiplet);

7,57-7,66 (1 H, multiplet);

7,72 (1 H, dublet dubletů, J= 5,4 Hz, 8,4 Hz).

Teplota tání: 195 °C až 200 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -50,6 (c= 1,00, kyselina octová).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán pro přípravu izomeru A sloučeniny uvedené v titulu, byla provedena reakce izomeru B 3-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (404 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu), methanolu (4 ml) a roztoku chlorovodíku v ethylacetátu (4 M, 3 ml), čímž bylo získáno 338 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutobílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,71 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,03 (1 H, široký);

5,12 (1 H, singlet);

7,18-7,30 (3 H, multiplet);

7,32-7,51 (4 H, multiplet);

7,56 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,63-7,68 (1 H, multiplet);

7,76 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,7 Hz).

Teplota tání: 172 °C až 180 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -17,2 (c= 1,00, kyselina octová).

Příklad 97

3-(3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion a jeho hydrochlorid (sloučenina č. 2-21)

(97a) *N*-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (11,16 g), a hydrochloridu (*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylaminu (7,62 g), čímž

18.10.00

bylo získáno 15,11 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,38 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

3,61 a 3,69 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,63 a 4,68 (celkem 1 H, singlet každý);

6,78-7,05 (5 H, multiplet);

7,13-7,33 (3 H, multiplet);

7,39 a 7,48 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8;0 Hz a 7,8 Hz);

7,60-7,67 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,3 Hz, 7,9 Hz);

8,07 a 8,11 (1 H, multiplet);

8,22 a 8,26 (1 H, multiplet).

(97b) 3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (15,08 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (18,84 g), tetrahydroboritanu sodného (6,0 g) a methanolu (150 ml), čímž bylo získáno 787 mg izomeru A a 605 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle zažloutlého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,70 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,75 (3 H, singlet);

4,47 (1 H, singlet);

6,55-6,58 (1 H, multiplet);

18.10.00

6,63-6,64 (1 H, multiplet);
6,69 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
6,78 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,91-6,98 (1 H, multiplet);
6,97-7,30 (6 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,80 (3 H, singlet);
4,47 (1 H, singlet);
6,50 (1 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,1 Hz);
6,61-6,62 (1 H, multiplet);
6,66 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
6,86 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,94-7,05 (3 H, multiplet);
7,15-7,30 (4 H, multiplet).

(97c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (765 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (603 mg) a methanolu (10 ml), čímž bylo získáno 767 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,67 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,76 (3 H, singlet);

18.10.00

4,57 (1 H, singlet);
6,80 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,92-7,04 (2 H, multiplet);
7,06-7,40 (8 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (582 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (459 mg) a methanolu (8 ml), čímž bylo získáno 792 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle zažloutlé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,81 (3 H, singlet);
4,55 (1 H, singlet);
6,75-7,10 (4 H, multiplet);
7,13-7,40 (8 H, multiplet).

(97d) 3-(3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (476 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (3 ml) a dichlormethanu (10 ml), čímž bylo získáno 232 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,30 (3 H, široký);

18.10.00

3,74 (3 H, singlet);
3,74 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,60-3,80 (1 H, široký);
4,00-4,20 (1 H, široký);
6,80-7,75 (12 H, multiplet).

Teplota tání: 114 °C až 117 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +44,7 (c= 1,01, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3--fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (772 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (3 ml) a dichlormethanu (10 ml), čímž bylo získáno 635 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,57-3,62 (1 H, široký);
3,68 (3 H, singlet);
4,35 (1 H, široký singlet);
6,75-6,81 (3 H, multiplet);
7,02 (1 H, dublet tripletů, J= 2,5 Hz, 8,5 Hz);
7,08-7,23 (5 H, multiplet);
7,30-7,38 (1 H, multiplet);
7,54 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,63 (1 H, singlet).

Teplota tání: 114 °C až 117 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -196 (c= 1,00, kyselina octová).

19.10.00

(97e) Hydrochlorid 3-(3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (96e), byla provedena reakce izomeru A 3-(3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (133 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu), methanolu (3 ml) a roztoku chlorovodíku v ethylacetátu (4 M, 3 ml), čímž bylo získáno 122 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,67 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

3,74 (3 H, singlet);

4,15-4,30 (1 H, široký);

5,03 (1 H, široký singlet);

6,94-6,96 (2 H, multiplet);

7,12-7,60 (10 H, multiplet).

Teplota tání: 175 °C až 180 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -112 (c= 0,46, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (96e), byla provedena reakce izomeru B 3-(3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (404 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu), methanolu (4 ml) a roztoku chlorovodíku v ethylacetátu (4 M, 2 ml), čímž bylo získáno 146 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutobílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

18.10.00

1,70 (3 H, dublet, J= 6,9 Hz);
3,73 (3 H, singlet);
4,16-4,25 (1 H, široký);
4,96 (1 H, široký);
6,92 (2 H, dublet, J= 7,6 Hz);
7,13-7,26 (3 H, multiplet);
7,31-7,47 (5 H, multiplet);
7,56-7,62 (2 H, multiplet).

Teplota tání: 164 °C až 168 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -3,8 (c= 0,42, kyselina octová).

Příklad 98

3-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion a jeho trifluoracetát a hydrochlorid (sloučenina č. 2-18)

(98a) *N*-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluorfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluorfenyl-3-nitrofenylketonu (8,03 g), a hydrochloridu (*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylaminu (5,75 g), čímž bylo získáno 2,85 g izomeru A a 1,67 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,39 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);
3,61 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,70 (1 H, singlet);
6,91-7,00 (5 H, multiplet);
7,19-7,33 (3 H, multiplet);
7,51 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);

18.10.00

7,65 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
8,12 (1 H, dublet dubletů, J= 1,9 Hz, 8,0 Hz);
8,24 (1 H, dublet dubletů, J= 1,3 Hz, 1,9 Hz).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,68 (1 H, singlet);
6,90-7,09 (5 H, multiplet);
7,18-7,32 (3 H, multiplet);
7,41 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);
7,58 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
8,03-8,06 (1 H, multiplet);
8,24 (1 H, dublet dubletů, J= 1,6 Hz, 1,9 Hz).

(98b) 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru A *N*-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]-*N*--[(4-fluorfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]aminu (2,82 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,64 g), tetrahydroboritanu sodného (1,16 g) a methanolu (30 ml), čímž bylo získáno 2,52 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,70 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,48 (1 H, singlet);
6,59-6,61 (2 H, multiplet);
6,67 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);
6,89-6,96 (3 H, multiplet);

18.10.00

7,00-7,03 (2 H, multiplet);
7,14 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,23-7,30 (3 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru B *N*-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]-*N*--[(4-fluorfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]aminu (1,63 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,11 g), tetrahydroboritanu sodného (6,74 g) a methanolu (20 ml), čímž bylo získáno 1,45 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,62 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,50 (1 H, singlet);
6,50-6,53 (1 H, multiplet);
6,59 (1 H, dublet dubletů, J= 1,5 Hz, 1,9 Hz);
6,64 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
6,90-7,06 (6 H, multiplet);
7,26-7,33 (3 H, multiplet).

(98c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (2,48 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy--4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (2,02 g) a methanolu (35 ml), čímž bylo získáno 3,49 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,59 (1 H, singlet);
6,91-7,10 (6 H, multiplet);
7,22-7,39 (6 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (1,46 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,19 g) a methanolu (30 ml), čímž bylo získáno 2,04 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,59 (1 H, singlet);
6,92-7,06 (6 H, multiplet);
7,21-7,32 (6 H, multiplet).

(98d) Trifluoracetát 3-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Izomer A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,29 g) (připravený postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v dichlormethanu (13 ml) a pak byla přidána kyselina trifluoroctová (1 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 30 minut za laboratorní teploty a pak bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. K destilačnímu zbytku byl dvakrát přidán toluen a pokaždé byl

18.10.00

azeotropicky oddestilován. Zbylá bílá pevná látka byla smíchána s diethyletherem a odfiltrována, čímž bylo získáno 1,34 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,62 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,31 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,25 (1 H, singlet);

7,05 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,17 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,24-7,28 (4 H, multiplet);

7,34 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);

7,44-7,48 (2 H, multiplet);

7,60-7,65 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 190 °C až 194 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -56,2 (c= 1,07, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán pro přípravu izomeru A, byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (2,00 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (4 ml) a dichlormethanu (8 ml), čímž bylo získáno 1,68 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle zažloutlé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,62 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,24 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,25 (1 H, singlet);

7,06 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

18.10.00

7,21 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);
7,25-7,33 (5 H, multiplet);
7,45-7,54 (2 H, multiplet);
7,61-7,66 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 187 °C až 189 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +37,1 (c= 1,01, kyselina octová).

(98e) 3-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Izomer B trifluoracetátu 3-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (513 g) (připravený postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v methanolu (5 ml) a pak byl přidán standardní roztok kyseliny ftalové (pH 4,01) (80 ml). Vzniklá bílá sraženina byla odfiltrována a promyta vodou, čímž bylo získáno 453 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,59 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
4,10-4,30 (1 H, široký);
5,16 (1 H, singlet);
6,97 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
7,20-7,31 (6 H, multiplet);
7,44-7,66 (4 H, multiplet);
7,70 (1 H, singlet).

Teplota tání: 186 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = +39,4 (c= 1,01, kyselina octová).

18.10.00

(98f) Hydrochlorid 3-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s trifluoracetátem 3-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklo-buten-1,2-dionu (500 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 410 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,68 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

4,13-4,28 (1 H, široký);

5,17 (1 H, singlet);

7,20 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,24-7,51 (8 H, multiplet);

7,53 (1 H, singlet);

7,71 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,5 Hz).

Teplota tání: 180 °C (rozkl.).

Optická otáčivost: $[\alpha]_D$ = -22,3 (c= 0,99, kyselina octová).

Příklad 99

Trifluoracetát 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(thiofen-2-yl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-45)

(99a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)-(thiofen-2-yl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenylthiofen-2-ylketonu (3,03 g) a 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (2,52 g), čímž bylo získáno

18.10.00

4,62 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě červenooranžového oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,61 Hz a 6,63 Hz);

3,59 a 3,81 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,58 Hz a 6,60 Hz);

4,88 a 4,95 (celkem 1 H, singlet každý);

6,63-7,03 (3 H, multiplet);

7,05-7,33 (3 H, multiplet);

7,44 a 7,54 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,97 Hz a 7,93 Hz);

7,64-7,97 (1 H, multiplet);

8,07-8,19 (1 H, multiplet);

8,21-8,27 (1 H, multiplet).

(99b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](thiofen-2-yl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)(thiofen-2-yl)methyl]aminu (4,60 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (5,84 g), tetrahydroboritanu sodného (1,86 g) a methanolu (100 ml), čímž bylo získáno 1,025 g izomeru A a 495 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle zažloutlého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

4,59 (1 H, singlet);

6,60-6,66 (4 H, multiplet);

6,89 (1 H, dublet dubletů, J= 3,7 Hz, 5,1 Hz);

7,02-7,26 (5 H, multiplet).

16.10.00

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,77 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,77 (1 H, singlet);

6,54-6,56 (1 H, multiplet);

6,60 (1 H, triplet, J= 2,0 Hz);

6,70 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

6,82 (1 H, dublet, J= 3,7 Hz);

6,87-6,99 (2 H, multiplet);

7,05-7,16 (3 H, multiplet);

7,23 (1 H, dublet dubletů, J= 1,2 Hz, 5,1 Hz).

(99c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](thiofen-2-yl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](thiofen-2-yl)methyl}fenylaminu (1,03 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (809 mg) a methanolu (15 ml), čímž bylo získáno 932 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,72 (1 H, singlet);

6,63 (1 H, dublet, J= 3,6 Hz);

6,87 (1 H, dublet dubletů, J= 3,4 Hz, 5,0 Hz);

7,01-7,27 (5 H, multiplet);

7,34-7,37 (3 H, multiplet).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](thiofen-2-yl)methyl}fenylaminu (495 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (391 mg) a methanolu (10 ml), čímž bylo získáno 709 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,79 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,86 (1 H, singlet);

6,87 (1 H, dublet, J= 3,3 Hz);

6,87 (1 H, dublet dubletů, J= 3,5 Hz, 5,0 Hz);

6,99-7,01 (1 H, multiplet);

7,07-7,16 (3 H, multiplet);

7,25-7,35 (4 H, multiplet).

(99d) Trifluoracetát 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](thiofen-2-yl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (98d), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](thiofen-2-yl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (906 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (3 ml) a dichlormethanu (10 ml), čímž bylo získáno 851 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,59 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

4,27 (1 H, široký);

5,37 (1 H, široký singlet);

18.10.00

7,05-7,18 (3 H, multiplet);
7,32-7,38 (2 H, multiplet);
7,43-7,52 (2 H, multiplet);
7,55-7,60 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 177 °C až 181 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (98d), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](thiofen-2-yl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (699 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (3 ml) a dichlormethanu (10 ml), čímž bylo získáno 666 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,57 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,27 (1 H, kvartet, J= 4,2 Hz);
5,49 (1 H, singlet);
7,12 (1 H, dublet dubletů), J= 3,7 Hz, 5,0 Hz);
7,16 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
7,26-7,36 (2 H, multiplet);
7,44 (1 H, dublet, J= 3,0 Hz);
7,48-7,87 (5 H, multiplet).

Teplota tání: 181 °C až 182 °C (rozkl.).

Příklad 100

Trifluoracetát 3-(5-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3400)

(100a) *N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluor-3-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]amin

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-3-nitrofenyl-4-methoxyfenylketonu (2,53 g) a hydrochloridu (*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (1,78 g), čímž bylo získáno 3,62 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,64 Hz a 6,65 Hz);

3,65 a 3,66 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,5 Hz);

3,77 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

4,55 a 4,63 (celkem 1 H, singlet každý);

6,66-6,92 (5 H, multiplet);

7,11-7,24 (3 H, multiplet);

7,53 a 7,59 (celkem 1 H, dvojitý dublet dubletů každý, J= 2,4 Hz, 4,2 Hz, 8,5 Hz a 2,3 Hz, 4,3 Hz, 8,6 Hz);

8,05 a 8,19 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,3 Hz, 7,1 Hz a 2,2 Hz, 7,2 Hz).

(100b) 5-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-fluor-3-nitrofenyl)(4-methoxyfenyl)methyl]aminu (3,60 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (4,11 g), tetrahydroboritanu sodného (1,30 g) a methanolu (50 ml), čímž bylo získáno 3,72 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 a 1,32 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,67 Hz a 6,62 Hz);

3,55-3,75 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,44 (1 H, singlet);

18.10.00

6,55-6,97 (8 H, multiplet);
7,17 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

(100c) 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 5-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylaminu (3,24 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy--4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (2,32 g) a methanolu (30 ml), čímž bylo získáno 1,01 g izomeru A a 817 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,37 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,76 (3 H, singlet);
4,56 (1 H, singlet);
6,66-6,71 (1 H, multiplet);
6,78-6,82 (4 H, multiplet);
7,00 (1 H, široký);
7,04-7,09 (1 H, multiplet);
7,15-7,30 (3 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,65 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,80 (3 H, singlet);
4,54 (1 H, singlet);

18.10.00

6,64-6,69 (1 H, multiplet);
6,81 (2 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,1 Hz);
6,88 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);
6,92-7,02 (2 H, multiplet);
7,10-7,30 (3 H, multiplet).

(100d) Trifluoracetát 3-(5-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamino)-4--hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (98d), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[(*R*)-1-(3,5--difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenyl-amino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (539 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (3 ml) a dichlormethanu (10 ml), čímž bylo získáno 358 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,60 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,76 (3 H, singlet);
4,39-4,47 (1 H, široký);
5,15 (1 H, široký singlet);
6,94-6,99 (3 H, multiplet);
7,11 (2 H, dublet, J= 6,3 Hz);
7,21-7,35 (2 H, multiplet);
7,54 (2 H, dublet, J= 7,6 Hz);
7,57-7,85 (1 H, multiplet).

Teplota tání: 184 °C až 186 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -373 (c= 1,00, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (98d), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(5-{[(*R*)-1-(3,5--difluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}-2-fluorfenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (360 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (3 ml) a dichlormethanu (10 ml), čímž bylo získáno 320 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,59 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,78 (3 H, singlet);

4,37 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,30 (1 H, singlet);

6,99 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,10-7,33 (5 H, multiplet);

7,54 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,85 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,0 Hz).

Teplota tání: 180 °C až 182 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +56,0 (c= 1,04, DMSO).

Příklad 101

Trifluoracetát 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methylthiofenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dionu (sloučenina č. 2-3486)

(101a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methylthiofenyl)(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methylthiofenyl-3-nitrofenylketonu (2,73 g) a hydrochloridu 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (1,94 g), čímž

bylo získáno 3,77 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,4 Hz a 6,0 Hz);

2,44 a 2,49 (celkem 3 H, singlet každý);

3,60 a 3,66 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,63 Hz a 6,60 Hz);

4,61 a 4,67 (celkem 1 H, singlet každý);

6,88-6,91 (1 H, multiplet);

7,03-7,18 (5 H, multiplet);

7,23-7,26 (1 H, multiplet);

7,40 a 7,48 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,01 Hz a 7,98 Hz);

7,58 a 7,64 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,2 Hz a 7,7 Hz);

8,04 a 8,11 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,9 Hz, 7,9 Hz a 2,0 Hz, 8,0 Hz);

8,22-8,24 (1 H, multiplet).

(101b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methylthiofenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methylthiofenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (3,74 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (4,29 g), tetrahydroboritanu sodného (1,37 g) a methanolu (80 ml) a po čištění a dělení bylo získáno 796 mg izomeru A a 400 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,43 (3 H, singlet);

18.10.00

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);
4,48 (1 H, singlet);
6,56-6,59 (2 H, multiplet);
6,65 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
6,94-6,97 (1 H, multiplet);
7,05-7,29 (7 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,31 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
2,48 (3 H, singlet);
3,62 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,44 (1 H, singlet);
6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,1 Hz);
6,59 (1 H, dublet dubletů, J= 1,6 Hz, 1,8 Hz);
6,65 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);
6,91-6,95 (1 H, multiplet);
7,00-7,13 (3 H, multiplet);
7,19-7,34 (4 H, multiplet).

(101c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methylthiofenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methylthiofenyl)methyl}fenylaminu (775 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (549 mg) a methanolu (20 ml), čímž bylo získáno 1,04 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

18.10.00

1,64 (9 H, singlet);
2,43 (3 H, singlet);
3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,56 (1 H, singlet);
6,92-6,98 (1 H, multiplet);
7,03-7,43 (10 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methylthiofenyl)methyl}fenylaminu (387 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (272 mg) a methanolu (15 ml), čímž bylo získáno 516 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
2,49 (3 H, singlet);
3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,52 (1 H, singlet);
6,93-7,14 (4 H, multiplet);
7,16-7,37 (7 H, multiplet).

(101d) Trifluoracetát 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methylthiofenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3--cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (98d), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4--difluorfenyl)ethylamino](4-methylthiofenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (614 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (3 ml) a dichlormethanu (15 ml), čímž bylo získáno 543 mg

18.10.00

izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,61 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,46 (3 H, singlet);

4,34 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,10 (1 H, singlet);

6,99 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,17-7,19 (1 H, multiplet);

7,24-7,62 (9 H, multiplet).

Teplota tání: 191 °C až 192 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (98d), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](4-methylthiofenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (472 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (3 ml) a dichlormethanu (12 ml), čímž bylo získáno 435 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,60 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,48 (3 H, singlet);

4,26 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,12 (1 H, singlet);

7,06 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);

7,21-7,37 (4 H, multiplet);

7,40-7,62 (5 H, multiplet);

7,64 (1 H, singlet).

Teplota tání: 194 °C až 196 °C (rozkl.).

18.10.00

Příklad 102

3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(2,4-dimethoxyfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3439)

(102a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2,4-dimethoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 2,4-dimethoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (3,32 g) a 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (2,24 g) a po čištění a dělení bylo získáno 940 mg izomeru A a 740 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,62-3,72 (4 H, multiplet);

3,83 (3 H, singlet);

4,75 (1 H, singlet);

6,48-6,54 (2 H, multiplet);

6,95-7,23 (4 H, multiplet);

7,36 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);

7,59 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);

8,00 (1 H, dublet, J= 8,3 Hz);

8,24 (1 H, singlet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,71 (3 H, singlet);

3,77 (3 H, singlet);

5,01 (1 H, singlet);

6,40-6,43 (2 H, multiplet);

18.10.00

6,86-6,89 (1 H, multiplet);
7,03-7,14 (3 H, multiplet);
7,45 (1 H, dublet dubletů, J= 7,3 Hz, 8,1 Hz);
7,67 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);
8,07 (1 H, dublet dubletů, J= 1,5 Hz, 8,1 Hz);
8,26 (1 H, singlet).

(102b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](2,4-dimethoxyfenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru A *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2,4-dimethoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (920 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,02 g), tetrahydroboritanu sodného (325 mg) a methanolu (50 ml), čímž bylo získáno 543 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,66 (3 H, singlet);
3,81 (3 H, singlet);
4,72 (1 H, singlet);
6,45 (1 H, dublet, J= 2,3 Hz);
6,47-6,50 (2 H, multiplet);
6,60-6,69 (2 H, multiplet);
6,96-7,20 (5 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru B *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(2,4-dimethoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (720 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (799 mg), tetrahydroboritanu

18.10.00

sodného (254 mg) a methanolu (80 ml), čímž bylo získáno 580 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,72 (3 H, singlet);

3,75 (3 H, singlet);

4,82 (1 H, singlet);

6,35-6,40 (2 H, multiplet);

6,56 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,1 Hz);

6,68 (1 H, triplet, J= 1,7 Hz);

6,71 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);

6,89-6,92 (1 H, multiplet);

7,00 (1 H, dublet, J= 8,3 Hz, 8,1 Hz);

7,03-7,20 (3 H, multiplet).

(102c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](2,4-dimethoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](2,4-dimethoxyfenyl)methyl}fenylaminu (522 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (362 mg) a methanolu (25 ml), čímž bylo získáno 727 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

18.10.00

3,67 (3 H, singlet);
3,82 (3 H, singlet);
4,75 (1 H, singlet);
6,46 (1 H, dublet, J= 2,3 Hz);
6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 2,4 Hz, 8,5 Hz);
6,98-7,37 (8 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](2,4-dimethoxyfenyl)methyl}fenylaminu (549 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (380 mg) a methanolu (25 ml), čímž bylo získáno 682 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,62 (9 H, singlet);
3,67 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
3,72 (3 H, singlet);
3,76 (3 H, singlet);
4,93 (1 H, singlet);
6,37-6,40 (2 H, multiplet);
6,89-6,92 (1 H, multiplet);
7,00-7,18 (54 H, multiplet);
7,21-7,35 (3 H, multiplet).

(102d) 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(2,4-dimethoxyfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4--difluorfenyl)ethylamino](2,4-dimethoxyfenyl)methyl}fenyl-

18.10.00

amino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (707 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (4 ml) a dichlormethanu (12 ml), čímž bylo získáno 543 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ. ppm:

1,05-1,70 (3 H, široký);

3,65 (3 H, singlet);

3,77 (3 H, singlet);

4,22 (1 H, široký);

4,60-5,25 (1 H, široký);

6,30-7,20 (5 H, široký);

7,30-7,75 (5 H, široký).

Teplota tání: 195 °C až 215 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](2,4-dimethoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (659 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (4 ml) a dichlormethanu (12 ml), čímž bylo získáno 276 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,10-1,75 (3 H, široký);

3,45-4,45 (7 H, široký);

4,60-5,30 (1 H, široký);

6,35-7,70 (10 H, multiplet).

Teplota tání: 200 °C až 220 °C (rozkl.).

18.10.00

Příklad 103

Hydrochlorid 4-(3{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-19)

(103a) *N*-[(4-chlorfenyl)-3-(nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--(3-fluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-chlorfenyl-3-nitrofenylketonu (880 mg), hydrochloridu (*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylaminu (886 mg), triethylaminu (2,58 ml), chloridu titaničitého (0,44 ml), kyanohydroboritanu sodného (890 mg) a kyseliny octové (0,29 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,25 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 a 1,39 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,8 Hz);

3,61 a 3,65 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,9 Hz a 6,7 Hz);

4,66 a 4,69 (celkem 3 H, singlet každý);

6,91-7,00 (3 H, multiplet);

7,18-7,35 (5 H, multiplet);

7,41 a 7,50 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz a 7,9 Hz);

7,58 a 7,64 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,0 Hz a 7,6 Hz);

8,04-8,14 (1 H, multiplet);

8,20-8,23 (1 H, multiplet).

(103b) 3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-chlorfenyl)-3-(nitrofenyl)methyl]-*N*--[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]aminu (1,23 g) (připraveného

18.10.00

postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,52 g) a tetrahydroboritanu sodného (509 mg), čímž bylo získáno 1,12 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,62 a 3,70 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

4,47 a 4,48 (celkem 1 H, singlet každý);

6,50-6,66 (3 H, multiplet);

6,91-7,06 (4 H, multiplet);

7,09-7,32 (5 H, multiplet).

(103c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (1,0 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (779 mg) a po čištění bylo získáno 566 mg izomeru A a 732 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,58 (1 H, singlet);

6,93-7,06 (4 H, multiplet);

7,10-7,46 (8 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,63 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,57 (1 H, singlet);
6,92-7,00 (4 H, multiplet);
7,14-7,39 (8 H, multiplet).

(103d) Hydrochlorid 4-(3{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (410 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 166 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,65 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,30 (1 H, široký);
5,18 (1 H, singlet);
7,17-7,36 (5 H, multiplet);
7,43-7,48 (4 H, multiplet);
7,57 (1 H, singlet);
7,64 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz).

Teplota tání: 191 °C až 196 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +154,0° (c= 0,50, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlor-

18.10.00

fenyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (470 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 362 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,67 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,22 (1 H, široký);

5,19 (1 H, singlet);

7,20 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,24-7,29 (1 H, multiplet);

7,33-7,54 (8 H, multiplet);

7,66 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz).

Teplota tání: 169 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -0,7° (c= 0,50, kyselina octová).

Příklad 104

Hydrochlorid 4-(3{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-54)

(104a) *N*-[(4-chlorfenyl)-3-(nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--(3,5-difluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-chlorfenyl-3-nitrofenylketonu (1,0 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (1,11 g), triethylaminu (2,93 ml), chloridu titaničitého (0,50 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,01 g) a kyseliny octové (0,33 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,45 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

18.10.00

1,36 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

3,60-3,66 (1 H, multiplet);

4,66 a 4,71 (celkem 1 H, singlet každý);

6,67-6,81 (3 H, multiplet);

7,19-7,28 (3 H, multiplet);

7,34 a 7,36 (celkem 1 H, singlet každý);

7,43 a 7,51 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz a 7,9 Hz);

7,59 a 7,63 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,6 Hz a 7,9 Hz);

8,05-8,14 (1 H, multiplet);

8,20-8,23 (1 H, multiplet).

(104b) 3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-chlorfenyl)-3-(nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]aminu (1,41 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,66 g) a tetrahydroboritanu sodného (558 mg), čímž bylo získáno 1,29 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60 a 3,69 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

4,47 a 4,48 (celkem 1 H, singlet každý);

6,51-6,84 (6 H, multiplet);

7,05 a 7,12 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,8 Hz a 7,7 Hz);

7,20-7,31 (4 H, multiplet).

18.10.00

(104c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (1,17 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (867 mg) a po čištění bylo získáno 241 mg izomeru A a 365 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,58 (1 H, singlet);

6,67-6,72 (1 H, multiplet);

6,79 (2 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,5 Hz);

7,03 (1 H, dublet, J= 6,9 Hz);

7,14-7,40 (7 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,57 (1 H, singlet);

6,66-6,72 (1 H, multiplet);

6,76-6,81 (2 H, multiplet);

7,00-7,02 (1 H, multiplet);

7,14-7,35 (7 H, multiplet).

18.10.00

(104d) Hydrochlorid 4-(3{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (230 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 176 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle hnědé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,32 (1 H, široký);

5,25 (1 H, singlet);

7,17-7,21 (3 H, multiplet);

7,26-7,37 (2 H, multiplet);

7,43-7,47 (3 H, multiplet);

7,58 (1 H, singlet);

7,66 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 184 °C až 187 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -130,7° (c= 0,56, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (351 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 262 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,65 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,27 (1 H, široký);

5,26 (1 H, singlet);

7,22 (1 H, dublet dubletů, J= 1,7 Hz, 8,0 Hz);

7,28-7,42 (4 H, multiplet);

7,51-7,55 (3 H, multiplet);

7,68 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz).

Teplota tání: 182 °C až 189 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +11,1° (c= 0,52, kyselina octová).

Příklad 105

Hydrochlorid 4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-40)

(105a) *N*-[(4-chlorfenyl)-3-(nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-chlorfenyl-3-nitrofenylketonu (1,0 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (1,11 g), triethylaminu (2,93 ml), chloridu titaničitého (0,50 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,01 g) a kyseliny octové (0,33 ml), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (1,42 g) ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,8 Hz a 6,8 Hz);

3,59 a 3,63 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

4,63 a 4,68 (celkem 1 H, singlet každý);

19.10.00

6,87-6,95 (1 H, multiplet);

7,03-7,22 (4 H, multiplet);

7,24-7,27 (1 H, multiplet);

7,33 a 7,35 (celkem 1 H, singlet každý);

7,42 a 7,51 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz a 8,0 Hz);

7,56 a 7,62 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,0 Hz a 7,9 Hz);

8,05-8,14 (1 H, multiplet);

8,20-8,22 (1 H, multiplet).

(105b) 3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-chlorfenyl)-3-(nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]aminu (1,30 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,53 g) a tetrahydroboritanu sodného (514 mg), čímž bylo získáno 1,20 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,59 a 3,67 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

4,44 a 4,45 (celkem 1 H, singlet každý);

6,51-6,67 (3 H, multiplet);

6,89-6,97 (1 H, multiplet);

7,02 a 7,15 (3 H, multiplet);

7,19-7,32 (4 H, multiplet).

(105c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (1,15 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3--methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (852 mg) a po čištění bylo získáno 308 mg izomeru A a 800 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,55 (1 H, singlet);

6,93-6,96 (1 H, multiplet);

7,02 (1 H, dublet, J= 6,8 Hz);

7,07-7,40 (9 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,54 (1 H, singlet);

6,92-7,00 (2 H, multiplet);

7,06-7,35 (9 H, multiplet).

(105d) Hydrochlorid 4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4--difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)--3-cyklobuten-1,2-dionu (280 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo

získáno 229 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,65 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,31 (1 H, široký);

5,19 (1 H, singlet);

7,18-7,25 (2 H, multiplet);

7,34-7,59 (7 H, multiplet);

7,65 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 190 °C až 196 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -58,6° (c= 0,575, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (340 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 258 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,66 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,24 (1 H, široký);

5,20 (1 H, singlet);

7,20-7,22 (1 H, multiplet);

7,30-7,63 (8 H, multiplet);

7,68 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz).

Teplota tání: 190 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -4,6° (c= 0,49, kyselina octová).

Příklad 106

Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3506)

(106a) *N*-(3-{[1-(3,5-dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenyl)acetamid

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce *N*-[3-(4-fluorbenzoyl)fenyl]acetamidu (830 mg), hydrochloridu 1-(3,5-dinitrofenyl)ethylaminu (1,19 g), triethylaminu (2,7 ml), chloridu titaničitého (0,4 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (806 mg) a kyseliny octové (0,3 ml), čímž bylo získáno 1,16 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle hnědé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,46 a 1,47 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz);

2,14 a 2,18 (celkem 3 H, singlet každý);

3,95-4,01 (1 H, multiplet);

4,59 a 4,68 (celkem 1 H, siglet každý);

6,90-7,35 (7 H, multiplet);

7,51 a 7,56 (celkem 1 H, singlet každý);

8,44 a 8,48 (celkem 2 H, dublet každý, J= 2,1 Hz);

8,84 a 8,91 (celkem 1 H, triplet každý, J= 2,1 Hz).

(106b) 3-{[1-(3,5-dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}fenylamin

N-(3-{[1-(3,5-dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)-methyl}fenyl)acetamid (1,15 g) (připravený postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v methanolu (16 ml)

a do vzniklého roztoku byla přidána koncentrovaná kyselina chlorovodíková (4 ml). Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin při teplotě 70 °C. Po této době byl přidán nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a výsledná směs byla odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl extrahován ethylacetátem. Extrakt byl promyt vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem sodným a odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl dělen a čištěn chromatografií na silikagelové koloně mobilní fází směsí hexanu a ethylacetátu (2 : 1, objemově), čímž bylo získáno 442 mg izomeru A a 235 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě červených krystalů a ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,45 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,96 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,57 (1 H, singlet);

6,43 (1 H, dublet dubletů, J= 2,4 Hz, 8,0 Hz);

6,52 (1 H, triplet, J= 2,0 Hz);

6,58 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

6,97 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

7,04 (2 H, triplet, J= 8,6 Hz);

7,30 (2 H, dublet dubletů, J= 5,4 Hz, 8,7 Hz);

8,45 (2 H, dublet, J= 2,1 Hz);

8,87 (1 H, triplet, J= 2,1 Hz).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,44 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,99 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,48 (1 H, singlet);

6,56 (1 H, triplet, J= 2,0 Hz);

6,60-6,65 (2 H, multiplet);

6,91 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,15 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,24 (2 H, dublet dubletů, J= 5,6 Hz, 8,5 Hz);
8,50 (2 H, dublet, J= 2,1 Hz);
8,90 (1 H, triplet, J= 2,1 Hz).

(106c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5--dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,5-dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (414 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (221 mg), čímž bylo získáno 394 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,48 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,66 (9 H, singlet);
4,01 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,67 (1 H, singlet);
6,90 (1 H, dublet, J= 7,2 Hz);
7,04-7,10 (3 H, multiplet);
7,14 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);
7,33 (2 H, dublet dubletů, J= 5,4 Hz, 8,6 Hz);
7,48-7,60 (1 H, široký);
8,46 (2 H, dublet, J= 2,1 Hz);
8,84 (1 H, triplet, J= 2,0 Hz).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,5-dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylaminu (230 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (124 mg), čímž bylo

získáno 284 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,49 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,65 (9 H, singlet);

3,99 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,61 (1 H, singlet);

6,93 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,00 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

7,21-7,26 (3 H, multiplet);

7,35 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,50-7,60 (1 H, široký);

8,49 (2 H, dublet, J= 2,0 Hz);

8,91 (1 H, triplet, J= 2,0 Hz).

(106d) Hydrochlorid 4-(3-{[1-(3,5-dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (378 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 338 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,70 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

4,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,36 (1 H, singlet);

7,26-7,31 (5 H, multiplet);

7,47 (1 H, singlet);

7,67 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,6 Hz);

8,73 (2 H, dublet, J= 2,0 Hz);
8,80 (1 H, triplet, J= 2,0 Hz).

Teplota tání: 188 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,5-dinitrofenyl)ethylamino](4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (277 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 220 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,76 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
4,65 (1 H, široký);
5,21 (1 H, singlet);
7,18-7,26 (1 H, multiplet);
7,21 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz);
7,36 (1 H, triplet, J= 8,9 Hz);
7,44 (1 H, dublet, J= 8,3 Hz);
7,50 (1 H, singlet);
7,66 (2 H, dublet dubletů, J= 5,5 Hz, 8,2 Hz);
8,69 (2 H, dublet, J= 1,9 Hz);
8,83 (1 H, triplet, J= 1,9 Hz).

Teplota tání: 190 °C (rozkl.).

Příklad 107

Hydrochlorid 4-(3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3504)

(107a) *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1--(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (2,19 g), hydrochloridu 1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylaminu (3,25 g), triethylaminu (7,1 ml), chloridu titaničitého (1,0 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (2,14 g) a kyseliny octové (0,7 ml), čímž bylo získáno 3,35 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 a 1,35 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,5 Hz);

3,58 a 3,63 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

3,77 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

4,59 a 4,67 (celkem 1 H, singlet každý);

6,81-6,95 (2 H, multiplet);

6,82 a 6,90 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,8 Hz);

7,14 a 7,15 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

7,41 a 7,50 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz);

7,59 a 7,63 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,8 Hz, 7,8 Hz);

8,05 a 8,11 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,8 Hz, 7,7 Hz);

8,23 a 8,24 (celkem 1 H, triplet každý, J= 1,8 Hz).

(107b) 3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*--[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]aminu (3,34 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,81 g) a tetrahydroboritanu sodného

(1,22 g), čímž bylo získáno 2,83 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60 a 3,64 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

3,76 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

4,43 a 4,44 (celkem 1 H, singlet každý);

6,50-6,67 (3 H, multiplet);

6,79 a 6,86 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,8 Hz);

6,83-6,95 (2 H, multiplet);

7,04 a 7,11 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,6 Hz);

7,18 a 7,19 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz).

(107c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (2,81 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,61 g), čímž bylo získáno 913 mg izomeru A a 403 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,54 (1 H, singlet);

6,81 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

6,90 (2 H, dublet dubletů, J= 6,7 Hz, 8,3 Hz);

7,04 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);

7,18 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,23-7,42 (3 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,65 (9 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,82 (3 H, singlet);

4,52 (1 H, singlet);

6,88-6,96 (2 H, multiplet);

6,90 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,02-7,08 (1 H, široký);

7,20 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,17-7,42 (3 H, multiplet).

(107d) Hydrochlorid 4-(3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3--cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (828 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 699 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,62 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,74 (3 H, singlet);

4,31 (1 H, kvartet, J= 6,2 Hz);

5,12 (1 H, singlet);

6,94 (2 H, dublet, J= 8,9 Hz);

7,15 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

7,32-7,40 (3 H, multiplet);

7,44 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,52 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);
7,56 (1 H, singlet).

Teplota tání: 185 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (392 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 265 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,63 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,77 (3 H, singlet);
4,24 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
5,15 (1 H, singlet);
7,00 (2 H, dublet, J= 8,9 Hz);
7,33 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);
7,36-7,44 (4 H, multiplet);
7,52 (1 H, singlet);
7,55 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz).

Teplota tání: 188 °C (rozkl.).

Příklad 108

Hydrochlorid 4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten--1,2-dionu (sloučenina č. 2-3503)

(108a) *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1--(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]amin

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-chlor-3'-nitrobenzofenonu (1,82 g), hydrochloridu 1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylaminu (2,65 g), triethylaminu (5,7 ml), chloridu titaničitého (0,9 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,74 g) a kyseliny octové (0,7 ml), čímž bylo získáno 2,74 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,56-3,63 (1 H, multiplet);

4,63 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,82-6,91 (2 H, multiplet);

7,20 (2 H, dublet, J= 7,4 Hz);

7,27 a 7,35 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,4 Hz);

7,43 a 7,52 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz);

7,57 a 7,61 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

8,07 a 8,14 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,1 Hz);

8,21 (1 H, singlet).

(108b) 3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]aminu (2,71 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,06 g) a tetrahydroboritanu sodného (973 mg) a po čištění bylo získáno 946 mg izomeru A a 691 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje a ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

18.10.00

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,43 (1 H, singlet);
6,58 (1 H, triplet, J= 1,5 Hz);
6,59-6,64 (2 H, multiplet);
6,89-6,95 (2 H, multiplet);
7,12 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,22 (4 H, singlet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,59 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
4,45 (1 H, singlet);
6,52-6,56 (2 H, multiplet);
6,62 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);
6,85-6,92 (2 H, multiplet);
7,05 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);
7,23 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);
7,30 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz).

(108c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (923 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (521 mg), čímž bylo získáno 834 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,64 (9 H, singlet);

19.10.00

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);
4,55 (1 H, singlet);
6,89-6,94 (2 H, multiplet);
7,00 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);
7,20-7,44 (7 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (595 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (336 mg), čímž bylo získáno 583 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,59 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,55 (1 H, singlet);
6,87-6,92 (2 H, multiplet);
6,98 (1 H, dublet, J= 6,9 Hz);
7,16-7,42 (3 H, multiplet);
7,24 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,33 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz).

(108d) Hydrochlorid 4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3--cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (774 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové

(1,5 ml), čímž bylo získáno 637 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,61 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

4,31 (1 H, kvartet, J= 5,4 Hz);

5,19 (1 H, singlet);

7,11 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,30-7,39 (3 H, multiplet);

7,43-7,47 (1 H, multiplet);

7,46 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);

7,59 (1 H, singlet);

7,62 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz).

Teplota tání: 187 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (510 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (1,5 ml), čímž bylo získáno 354 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,26 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,25 (1 H, singlet);

7,33-7,53 (6 H, multiplet);

7,52 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

7,69 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 190 °C (rozkl.).

Příklad 109

3-hydroxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)(1-methyl-1-fenylethyl-amino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3136)

(109a) *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1--methyl-1-fenylethyl]amin

4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketon (2,57 g), kumylamin (1,35 g) a triethylamin (1,35 g) byly rozpuštěny v dichlormethanu (50 ml) a pak byl za chlazení ledem přikapán roztok chloridu titaničitého (1,65 ml) v dichlormethanu (30 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin za laboratorní teploty a pak zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Výsledná reakční směs byla ponechána vychladnout a pak byla zředěna ethylacetátem (150 ml). Nerozpustné podíly pak byly odfiltrovány. Filtrát byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku bylo odpařeno rozpouštědlo. Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce výsledného hnědého oleje, ethanolu (100 ml), kyanohydroboritanu sodného (2,51 g) a kyseliny octové (2,58 ml), čímž bylo získáno 1,43 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, singlet);

1,40 (3 H, singlet);

3,75 (3 H, singlet);

4,64 (1 H, singlet);

6,77 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,03 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,21-7,40 (6 H, multiplet);

7,66 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,99 (1 H, dublet dubletů, J= 1,5 Hz, 8,1 Hz);

8,27 (1 H, singlet).

(109b) 3-[(4-methoxyfenyl)(1-methyl-1-fenylethylamino)-methyl]fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94b), byla provedena reakce *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*--[1-methyl-1-fenylethyl]aminu (1,39 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (1,76 g), tetrahydroboritanu sodného (559 mg) a methanolu (100 ml), čímž bylo získáno 1,21 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, singlet);

1,35 (3 H, singlet);

3,80 (3 H, singlet);

4,46 (1 H, singlet);

6,65 (1 H, dublet, J= 2,2 Hz, 7,3 Hz);

6,60 (1 H, singlet);

6,65 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

6,76 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,00 (1 H, dublet dubletů, J= 7,3 Hz, 8,1 Hz);

7,17 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,21-7,26 (1 H, multiplet);

7,33 (1 H, dublet dubletů, J= 7,3 Hz, 8,1 Hz);

7,41 (2 H, dublet, J= 7,4 Hz).

(109c) 3-*terc*-butoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)(1-methyl-1-fenylethylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94c), byla provedena reakce 3-[(4-methoxyfenyl)(1-methyl-1-fenylethylamino)methyl]fenylaminu (1,19 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu), 3-*terc*-butoxy--4-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (886 mg) a methanolu

18.10.00

(40 ml), čímž bylo získáno 1,42 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, singlet);

1,37 (3 H, singlet);

1,63 (9 H, singlet);

3,75 (3 H, singlet);

4,56 (1 H, singlet);

6,77 (2 H, dublet dubletů, J= 2,2 Hz, 2,9 Hz, 8,8 Hz);

7,07-7,12 (3 H, multiplet);

7,20-7,34 (6 H, multiplet);

7,40 (2 H, dublet, J= 7,3 Hz).

(109d) 3-hydroxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)(1-methyl-1-fenylethylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce 3-*terc*-butoxy-4-{3-[(4-methoxyfenyl)(1-methyl-1-fenylethylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,40 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), kyseliny trifluoroctové (10 ml) a dichlormethanu (35 ml), čímž bylo získáno 1,24 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,61 (3 H, singlet);

1,67 (3 H, singlet);

3,76 (3 H, singlet);

4,78 (1 H, singlet);

6,81 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,15 (1 H, triplet, J= 8,1 Hz);

7,32-7,46 (6 H, multiplet);

7,49-7,54 (2 H, multiplet);

7,65-7,68 (1 H, multiplet).

Teplota tání: 197 °C (rozkl.).

Příklad 110

Hydrochlorid 3-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3507)

(110a) *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-chlorfenyl-3-nitrofenylketonu (2,62 g), hydrochloridu 1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethylaminu (2,12 g), triethylaminu (6,97 ml) a chloridu titaničitého (1,6 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (2,51 g) a kyseliny octové (2,6 ml), čímž bylo získáno 4,06 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,43 a 1,44 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,90 a 3,94 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,67 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,91-7,05 (2 H, multiplet);

7,19-7,26 (3 H, multiplet);

7,32 a 7,34 (celkem 1 H, triplet každý, J= 2,2 Hz);

7,41 a 7,49 (celkem 1H, dublet každý, J= 8,1 Hz);

8,06 a 8,21 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,2 Hz, 8,1 Hz);

8,21-8,28 (1 H, multiplet).

(110b) 3-{(4-chlorfenyl)[1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[1-

18.10.00

-(2,3,4-trifluorfenyl)ethyl]aminu (3,96 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (4,47 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,42 g) a po čištění bylo získáno 1,05 g izomeru A a 720 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,99 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,47 (1 H, singlet);

6,56-6,60 (2 H, multiplet);

6,65 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

6,89-6,95 (1 H, multiplet);

7,01-7,29 (6 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,90 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,46 (1 H, singlet);

6,51 (1 H, dublet dubletů, J= 1,5 Hz, 7,3 Hz);

6,57 (1 H, singlet);

6,63 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,90-7,18 (3 H, multiplet)

7,20-7,34 (4 H, multiplet).

(110c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-chlorfenyl)[1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (1,01 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a

19.10.00

4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (560 mg), čímž bylo získáno 560 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,42 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,97 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,58 (1 H, singlet);

6,91-7,09 (3 H, multiplet);

7,12-7,47 (7 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-chlorfenyl)[1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (700 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (462 mg), čímž bylo získáno 500 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,41 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,90-3,98 (1 H, multiplet);

4,57 (1 H, singlet);

6,90-7,08 (3 H, multiplet);

7,20-7,42 (7 H, multiplet).

(110d) Hydrochlorid 3-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-

-cyklobuten-1,2-dionu (520 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (6 ml), čímž bylo získáno 225 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,68 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

4,49 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,31 (1 H, singlet);

7,24 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,34 (1 H, triplet, J= 8,1 Hz);

7,41 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,43-7,52 (3 H, multiplet);

7,56-7,59 (1 H, multiplet);

7,60-7,69 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 176 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[1-(2,3,4-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (460 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (5 ml), čímž bylo získáno 337 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,62-1,75 (3 H, široký);

4,41 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,36 (1 H, singlet);

7,25-7,74 (10 H, multiplet).

Teplota tání: 191 °C (rozkl.).

18.10.00

Příklad 111

Hydrochlorid 3-(3-{[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dionu (sloučenina č. 2-28)

(111a) *N*-[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)-(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (5,14 g), hydrochloridu (*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethylaminu (4,24 g), triethylaminu (13,9 ml) a chloridu titaničitého (3,3 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (5,03 g) a kyseliny octové (5,15 ml), čímž bylo získáno 7,60 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,39 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,56-3,72 (1 H, multiplet);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,60 a 4,64 (celkem 1 H, singlet každý);

6,81 a 6,89 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

7,00 a 7,04 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

7,12-7,25 (4 H, multiplet);

7,38 a 7,48 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz);

7,57 a 7,66 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,6 Hz);

8,02-8,10 (celkem 1 H, multiplet);

8,22-8,28 (celkem 1 H, multiplet).

(111b) 3-{[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (7,60 g) (připraveného

postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (9,51 g) a tetrahydroboritanu sodného (3,03 g), čímž bylo získáno 1,52 g izomeru A a 1,39 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,75 (3 H, singlet);

4,44 (1 H, singlet);

6,57 (1 H, dublet dubletů, J= 2,2 Hz, 8,1 Hz);

6,63 (1 H, singlet);

6,68 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,77-6,80 (2 H, multiplet);

6,98-7,02 (2 H, multiplet);

7,08-7,12 (1 H, multiplet);

7,17-7,29 (4 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

4,44 (1 H, singlet);

6,49-6,51 (1 H, multiplet);

6,61 (1 H, singlet);

6,65 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,86 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

6,98-7,05 (3 H, multiplet);

7,19-7,22 (4 H, multiplet).

(111c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (1,50 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,95 g), čímž bylo získáno 1,95 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,75 (3 H, singlet);

4,54 (1 H, singlet);

6,77-6,81 (2 H, multiplet);

6,99-7,08 (3 H, multiplet);

7,15-7,23 (4 H, multiplet);

7,29-7,36 (3 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylaminu (1,35 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (993 mg), čímž bylo získáno 2,14 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

18.10.00

3,81 (3 H, singlet);
4,53 (1 H, singlet);
6,89 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz);
6,99-7,04 (3 H, multiplet);
7,20-7,27 (7 H, multiplet).

(111d) Hydrochlorid 3-(3-{[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,92 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (8 ml), čímž bylo získáno 1,85 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,65-1,68 (3 H, multiplet);
3,74 (3 H, singlet);
4,15-4,33 (1 H, široký);
5,00 (1 H, singlet);
6,95-6,98 (2 H, multiplet);
7,25-7,57 (10 H, multiplet).

Teplota tání: 176 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -44,5 (c= 1,00, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(4-fluorfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (2,12 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové

(10 ml), čímž bylo získáno 1,81 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,65-1,69 (3 H, multiplet);

3,77 (3 H, singlet);

4,10-4,22 (1 H, široký);

4,90-5,05 (1 H, široký);

6,97-7,00 (2 H, multiplet);

7,26-7,56 (10 H, multiplet).

Teplota tání: 173 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -16,0 (c= 1,00, kyselina octová).

Příklad 112

3-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino](*p*-tolyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3386)

(112a) *N*-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)-*p*-tolylmethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-*p*-tolylketonu (4,23 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (3,39 g), triethylaminu (12,2 ml) a chloridu titaničitého (2,8 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (4,41 g) a kyseliny octové (4,52 ml), čímž bylo získáno 5,92 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

2,23 a 2,35 (celkem 3 H, singlet každý);

3,60 a 3,66 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,11 a 4,13 (celkem 1 H, singlet každý);

6,87-6,90 (1 H, multiplet);

7,02-7,20 (7 H, multiplet);

7,39 a 7,48 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 7,3 Hz, 8,1 Hz);

7,58 a 7,65 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,3 Hz a 8,4 Hz);

8,02-8,04 (celkem 1 H, multiplet);

8,21-8,27 (celkem 1 H, multiplet).

(112b) 3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3--nitrofenyl)(*p*-tolyl)methyl]aminu (5,88 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (7,31 g) a tetrahydroboritanu sodného (2,33 g), čímž bylo získáno 0,91 g izomeru A a 335 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 7,3 Hz);

2,29 (3 H, singlet);

3,65-3,80 (1 H, multiplet);

4,45 (1 H, singlet);

6,55-6,72 (3 H, multiplet);

6,93-7,00 (1 H, singlet);

7,04-7,20 (7 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,34 (3 H, singlet);
3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,45 (1 H, singlet);
6,50 (1 H, dublet dubletů, J= 2,2 hz, 8,1 Hz);
6,61 (1 H, singlet);
6,66 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
6,91-6,97 (1 H, multiplet);
6,98-7,22 (7 H, multiplet).

(112c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-*p*-tolylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(*p*-tolyl)methyl}fenylaminu (0,90 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (658 mg), čímž bylo získáno 230 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
2,29 (3 H, singlet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,56 (1 H, singlet);
6,92-6,98 (1 H, multiplet);
7,03-7,18 (7 H, multiplet);
7,28-7,40 (3 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(*p*-tolyl)methyl}fenylaminu (305 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (224 mg), čímž bylo

získáno 460 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

2,34 (3 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,53 (1 H, singlet);

6,92-6,99 (1 H, multiplet);

7,00-7,38 (10 H, multiplet).

(112d) 3-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (220 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 207 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,28 (3 H, singlet);

4,25-4,35 (1 H, široký);

5,09 (1 H, singlet);

7,12-7,24 (4 H, multiplet);

7,31-7,38 (1 H, multiplet);

7,41-7,57 (6 H multiplet).

Teplota tání: 187 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -93,5 (c= 1,01, kyselina octová).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4--difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (509 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 402 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,31 (3 H, singlet);

4,15-4,24 (1 H, široký);

5,08 (1 H, singlet);

7,16-7,23 (4 H, multiplet);

7,25 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,28-7,62 (8 H, multiplet).

Teplota tání: 185 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -12,5 (c= 1,01, kyselina octová).

Příklad 113

Hydrochlorid 4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3504)

(113a) *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxy-3'-nitrobenzofenonu (1,73 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylaminu (2,28 g), triethylaminu (5,6 ml) a chloridu titaničitého (0,8 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena

reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,69 g) a kyseliny octové (0,6 ml), čímž bylo získáno 2,63 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 a 1,35 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,58 a 3,63 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

3,77 a 3,82 (celkem 3 H, singlet každý);

4,59 a 4,67 (celkem 1 H, singlet každý);

6,81-6,94 (2 H, multiplet);

6,82 a 6,90 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,8 Hz);

7,14 a 7,15 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

7,41 a 7,56 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,8 Hz);

7,59 a 7,63 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

8,05 a 8,11 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 1,2 Hz, 7,4 Hz);

8,23 a 8,24 (celkem 1 H, triplet každý, J= 1,9 Hz).

(113b) 3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*--[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]aminu (2,61 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,00 g) a tetrahydroboritanu sodného (958 mg), čímž bylo získáno 2,33 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,29 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60 a 3,65 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

3,76 a 3,80 (celkem 3 H, singlet každý);

4,43 a 4,44 (celkem 1 H, singlet každý);

6,50-6,61 (2 H, multiplet);

6,66 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

6,79 a 6,86 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

6,89-6,96 (2 H, multiplet);
7,04 a 7,11 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,8 Hz);
7,18 a 7,19 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,8 Hz).

(113c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (2,31 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,32 g) a po čištění bylo získáno 950 mg izomeru A a 793 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,76 (3 H, singlet);
4,54 (1 H, singlet);
6,81 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
6,90 (2 H, dublet dubletů, J= 6,7 Hz, 8,3 Hz);
7,04 (1 H, dublet, J= 6,9 Hz);
7,18 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,23-7,40 (3 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,32 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,62 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
3,81 (3 H, singlet);

18.10.00

4,51 (1 H, singlet);
6,88-6,94 (2 H, multiplet);
6,89 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,00-7,06 (1 H, široký);
7,19 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,20-7,40 (3 H, multiplet).

(113d) Hydrochlorid 4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3--cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (916 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 628 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
3,73 (3 H, singlet);
4,30 (1 H, kvartet, J= 5,8 Hz);
5,12 (1 H, singlet);
6,94 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);
7,24 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);
7,34-7,43 (4 H, multiplet);
7,53 (1 H, singlet);
7,54 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz).

Teplota tání: 188 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -154 (c= 0,91, kyselina octová).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (689 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 616 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,63 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

4,25 (1 H, kvartet, J= 6,8 Hz);

5,15 (1 H, singlet);

7,00 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,33 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);

7,36-7,44 (4 H, multiplet);

7,52 (1 H, singlet);

7,55 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz).

Teplota tání: 183 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +23,6 (c= 0,82, kyselina octová).

Příklad 114

Hydrochlorid 4-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3503)

(114a) *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-chlor-3'-nitrobenzofenonu (1,68 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylaminu (2,21 g), triethylaminu (5,3 ml) a chloridu titaničitého (0,8 ml), čímž

byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,61 g) a kyseliny octové (0,5 ml), čímž bylo získáno 2,44 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,56-3,64 (1 H, multiplet);

4,63 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,83-6,91 (2 H, multiplet);

7,20 (2 H, dublet, J= 8,3 Hz);

7,27 a 7,35 (celkem 2 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

7,43 a 7,52 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz);

7,57 a 7,61 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,8 Hz);

8,07 a 8,14 (celkem 1 H, dvojitý dublet dubletů každý, J= 1,0 Hz, 2,2 Hz, 8,1 Hz);

8,21 (1 H, triplet, J= 1,8 Hz).

(114b) 3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*--[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]aminu (2,38 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,69 g) a tetrahydroboritanu sodného (866 mg) a po čištění bylo získáno 942 mg izomeru A a 663 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,43 (1 H, singlet);

6,54 (1 H, triplet, J= 1,9 Hz);

6,58-6,63 (2 H, multiplet);
6,92 (2 H, dublet, J= 6,6 Hz, 8,5 Hz);
7,12 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,22 (4 H, singlet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
3,57 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,45 (1 H, singlet);
6,52-6,60 (2 H, multiplet);
6,62 (2 H, dublet, J= 7,9 Hz);
6,87 (2 H, dublet dubletů, J= 6,8 Hz, 8,1 Hz);
7,05 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);
7,23 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz);
7,30 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz).

(114c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (865 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (488 mg), čímž bylo získáno 947 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,64 (9 H, singlet);
3,63 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);
4,55 (1 H, singlet);
6,90 (2 H, dublet dubletů, J= 6,7 Hz, 8,1 Hz);

7,00 (1 H, dublet, J= 7,2 Hz);

7,21-7,42 (7 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (624 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (353 mg), čímž bylo získáno 797 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,59 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,55 (1 H, singlet);

6,89 (2 H, dublet dubletů, J= 6,7 Hz, 8,1 Hz);

6,98 (1 H, dublet, J= 6,9 Hz);

7,16-7,42 (3 H, multiplet);

7,24 (2 H, dublet, J= 8,3 Hz);

7,33 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz).

(114d) Hydrochlorid 4-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(3,4,5--trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3--cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (840 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 744 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

18.10.00

1,64 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
4,32 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);
5,23 (1 H, singlet);
7,25 (1 H, dublet, J= 7,2 Hz);
7,26-7,44 (4 H, multiplet);
7,46 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
7,55 (1 H, singlet);
7,67 (2 H, dublet, J= 8,4 Hz).

Teplota tání: 188 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -117 (c= 0,82, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (757 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 662 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,63 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,26 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
5,24 (1 H, singlet);
7,33-7,53 (5 H, multiplet);
7,52 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);
7,54 (1 H, singlet);
7,68 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz).

Teplota tání: 190 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +17,6 (c= 0,92, kyselina octová).

Příklad 115

Hydrochlorid 4-(3-{(4-fluorfenyl)-[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3502)

(115a) *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-fluor-3'-nitrobenzofenonu (1,59 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylaminu (2,20 g), triethylaminu (5,4 ml) a chloridu titaničitého (0,8 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,64 g) a kyseliny octové (0,6 ml), čímž bylo získáno 2,50 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,56-3,63 (1 H, multiplet);

4,65 a 4,70 (celkem 1 H, singlet každý);

6,83-6,91 (2 H, multiplet);

6,98 a 7,07 (celkem 2 H, triplet každý, J= 8,6 Hz);

7,20-7,26 (2 H, multiplet);

7,43 a 7,52 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,8 Hz);

7,58 a 7,62 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

8,07 a 8,14 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,0 Hz, 8,0 Hz);

8,21 a 8,23 (celkem 1 H, dublet každý, J= 1,9 Hz).

(115b) 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethyl]aminu (2,46 g)

(připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,90 g) a tetrahydroboritanu sodného (927 mg) a po čištění bylo získáno 760 mg izomeru A a 716 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,44 (1 H, singlet);

6,56 (1 H, triplet, J= 1,9 Hz);

6,58-6,64 (2 H, multiplet);

6,89-6,98 (4 H, multiplet);

7,12 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

7,21-7,26 (2 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,30 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,58 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,47 (1 H, singlet);

6,53 (1 H, dublet dubletů, J= 1,6 Hz, 8,0 Hz);

6,58 (1 H, singlet);

6,63 (1 H, dublet dubletů, J= 0,6 Hz, 7,7 Hz);

6,86-6,89 (2 H, multiplet);

7,01 (2 H, triplet, J= 8,6 Hz);

7,05 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

7,24-7,27 (2 h, multiplet).

(115c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-

-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (738 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (434 mg), čímž bylo získáno 800 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,56 (1 H, singlet);

6,90 (2 H, dublet dubletů, J= 6,7 Hz, 8,2 Hz);

6,95 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,22-7,36 (5 H, multiplet);

7,43 (1 H, široký).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (677 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (400 mg), čímž bylo získáno 824 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,64 (9 H, singlet);

3,60 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,56 (1 H, singlet);

6,89 (2 H, dublet dubletů, J= 6,6 Hz, 8,4 Hz);

7,04 (2 H, triplet, J= 8,6 Hz);

7,21-7,35 (5 H, multiplet);

7,40 (1 H, široký).

18.10.00

(115d) Hydrochlorid 4-(3-{(4-fluorfenyl)-[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (759 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 635 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,32 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,22 (1 H, singlet);

7,21-7,25 (1 H, multiplet);

7,23 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,34-7,44 (4 H, multiplet);

7,56 (1 H, singlet);

7,68 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,6 Hz).

Teplota tání: 186 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -66,5 (c= 0,90, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(3,4,5-trifluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (740 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 590 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,26 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
5,26 (1 H, singlet);
7,29 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz);
7,34-7,46 (5 H, multiplet);
7,53 (1 H, singlet);
7,71 (2 H, dublet dubletů, J= 5,3 Hz, 8,6 Hz).

Teplota tání: 191 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +19,1 (c= 0,36, kyselina octová).

Příklad 116

Hydrochlorid 4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluor-fenyl)ethylamino]-(4-methylfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dionu (sloučenina č. 2-3457)

(116a) *N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methylfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methyl-3'-nitrobenzofenonu (1,69 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (2,19 g), triethylaminu (5,9 ml) a chloridu titaničitého (0,9 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,79 g) a kyseliny octové (0,6 ml), čímž bylo získáno 2,62 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,35 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz);
2,30 a 2,35 (celkem 3 H, singlet každý);
3,62 a 3,68 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz);
4,64 a 4,70 (celkem 1 H, singlet každý);
6,66-6,81 (3 H, multiplet);

7,09-7,19 (4 H, multiplet);

7,40 a 7,49 (celkem 1 H, triplet každý, J= 8,0 Hz);

7,61 a 7,66 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,7 Hz);

8,04 a 8,10 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,1 Hz);

8,23 a 8,26 (celkem 1 H, singlet každý).

(116b) 3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methylfenyl)methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methylfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (2,59 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (3,23 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,03 g) a po čištění bylo získáno 1,02 g izomeru A a 1,08 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,29 (3 H, singlet);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,48 (1 H, singlet);

6,57 (1 H, dvojitý dublet dubletů, J= 0,9 Hz, 2,4 Hz, 7,9 Hz);

6,62 (1 H, triplet, J= 2,0 Hz);

6,64-6,70 (2 H, multiplet);

6,82 (2 H, dublet dubletů, J= 2,2 Hz, 8,5 Hz);

7,06 (2 H, dublet, J= 8,0 Hz);

7,10 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,17 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,34 (3 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,48 (1 H, singlet);

6,51 (1 H, dvojitý dublet dubletů, J= 0,9 Hz, 2,4 Hz, 8,0 Hz);

6,62 (1 H, triplet, J= 2,0 Hz);

6,65-6,70 (2 H, multiplet);

6,80 (2 H, dublet dubletů, J= 2,2 Hz, 8,5 Hz);

7,04 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

7,13 (2 H, dublet, J= 8,0 Hz);

7,17 (2 H, dublet, J= 8,2 Hz).

(116c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)-ethylamino](4-methylfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methylfenyl)methyl}fenylaminu (940 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*--butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (590 mg), čímž bylo získáno 1,20 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

2,29 (3 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,58 (1 H, singlet);

6,66-6,72 (1 H, multiplet);

6,79 (2 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,5 Hz);

7,06-7,12 (1 H, multiplet);

7,08 (2 H, dublet, J= 8,0 Hz);

7,16 (2 H, dublet, J= 8,0 Hz);

7,26-7,38 (3 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methylfenyl)methyl}fenylaminu (990 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (618 mg), čímž bylo získáno 1,09 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

2,35 (3 H, singlet);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,55 (1 H, singlet);

6,65-6,70 (1 H, multiplet);

6,81 (2 H, dublet dubletů, J= 1,9 Hz, 8,0 Hz);

7,04-7,07 (1 H, multiplet);

7,15 (2 H, dublet, J= 8,9 Hz);

7,17 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,22-7,36 (3 H, multiplet).

(116d) Hydrochlorid 4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methylfenyl)methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino](4-methylfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,10 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 712 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,65 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
2,28 (3 H, singlet);
4,30 (1 H, široký);
5,15 (1 H, singlet);
7,17 (2 H, dublet dubletů, J= 1,8 Hz, 8,0 Hz);
7,21 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,27-7,43 (4 H, multiplet);
7,51 (2 H, dublet, J= 8,2 Hz);
7,53 (1 H, singlet).

Teplota tání: 193 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -25,9 (c= 0,55, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5--difluorfenyl)ethylamino](4-methylfenyl)methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (990 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 708 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
2,31 (3 H, singlet);
4,25 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);
5,14 (1 H, singlet);
7,19 (2 H, dublet dubletů, J= 1,9 Hz, 8,3 Hz);
7,25 (2 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,28-7,37 (3 H, multiplet);
7,40-7,42 (1 H, multiplet);
7,51 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,54 (1 H, singlet).

18.10.00

Teplota tání: 190 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +2,1 (c= 0,65, kyselina octová).

Příklad 117

3-(3-{[1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino]-(*p*-tolyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion a jeho triethylamonná sůl a sodná sůl (sloučenina č. 2-3386)

(117a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)(*p*-tolyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-*p*-tolylketonu (6,02 g), 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (3,92 g), triethylaminu (13,9 ml) a chloridu titaničitého (4,0 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (6,27 g) a kyseliny octové (6,5 ml), čímž bylo získáno 7,79 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,36 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

2,23 a 2,35 (celkem 3 H, singlet každý);

3,60 a 3,66 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,11 a 4,13 (celkem 1 H, singlet každý);

6,87-6,90 (1 H, multiplet);

7,02-7,20 (7 H, multiplet);

7,39 a 7,48 (celkem 1 H, dublet dubletů, J= 7,3 Hz, 8,0 Hz);

7,58 a 7,65 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,3 Hz, 8,1 Hz);

8,02-8,04 (celkem 1 H, multiplet);

8,21-8,27 (celkem 1 H, multiplet).

18.10.00

(117b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)(*p*-tolyl)methyl]aminu (7,76 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (9,65 g) a tetrahydroboritanu sodného (3,07 g) a po čištění bylo získáno 1,67 g izomeru A a 2,37 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 7,3 Hz);

2,29 (3 H, singlet);

3,65-3,80 (1 H, multiplet);

4,45 (1 H, singlet);

6,55-6,72 (3 H, multiplet);

6,93-7,00 (1 H, multiplet);

7,04-7,20 (7 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,34 (3 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,45 (1 H, singlet);

6,50 (1 H, dublet dubletů, J= 2,2 Hz, 8,1 Hz);

6,61 (1 H, singlet);

6,66 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

6,91-6,97 (1 H, multiplet);

6,98-7,22 (7 H, multiplet).

(117c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylaminu (1,64 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,29 g), čímž bylo získáno 1,98 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

2,29 (3 H, singlet);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,56 (1 H, singlet);

6,92-6,98 (1 H, multiplet);

7,03-7,18 (7 H, multiplet);

7,28-7,40 (3 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylaminu (2,34 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,83 g), čímž bylo získáno 1,98 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

2,34 (3 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,53 (1 H, singlet);

6,92-6,98 (1 H, multiplet);

7,00-7,38 (10 H, multiplet).

18.10.00

(117d) 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,95 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (4 ml), čímž bylo získáno 1,50 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,60 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,28 (3 H, singlet);

4,27-4,40 (1 H, široký);

5,02 (1 H, singlet);

6,91 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,16-7,26 (4 H, multiplet);

7,41-7,57 (5 H, multiplet);

7,65 (1 H, singlet).

Teplota tání: 240 °C (rozkl.).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,96 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (4 ml), čímž bylo získáno 402 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,58 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,31 (3 H, singlet);

4,15-4,30 (1 H, široký);

18.10.00

5,05 (1 H, singlet);
6,95 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
7,20-7,26 (4 H, multiplet);
7,43 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,45-7,57 (3 H, multiplet);
7,70 (1 H, singlet).

Teplota tání: 216 °C (rozkl.).

(117e) Triethylamonná sůl 3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu

Izomer B 3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (418 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu) byl suspendován v acetonu (5 ml). Do vzniklé suspenze pak bylo přidáno tolik triethylaminu, aby se pevné podíly zcela rozpustily. Rozpouštědlo a přebytek triethylaminu pak byly oddestilovány za sníženého tlaku. Výsledná bílá pevná látka byla suspendována v diisopropyletheru, odfiltrována a vysušena, čímž bylo získáno 463 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,19 (9 H, triplet, J= 7,2 Hz);
1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
2,27 (3 H, singlet);
3,11 (6 H, kvartet, J= 7,3 Hz);
3,60-3,75 (1 H, široký);
4,52 (1 H, singlet);
6,72 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);
7,03-7,13 (4 H, multiplet);
7,25 (2 H, dublet, J= 7,9 Hz);
7,30-7,39 (1 H, dublet dubletů, J= 1,8 Hz, 8,0 Hz);
7,65 (1 H, singlet).

18.10.00

Teplota tání: 106 °C (rozkl.).

(117f) Sodná sůl 3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu

Izomer B 3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (888 mg) (připravený postupem popsaným v kroku (d) tohoto příkladu) byl suspendován v acetonu (5 ml). Do vzniklé suspenze pak byl přidán hydrogenuhličitan sodný (185 mg) a destilovaná voda (3 ml). Rozpouštědlo bylo oddestilováno za sníženého tlaku. K destilačnímu zbytku byl přidán ethylacetát. Nerozpustné podíly byly odfiltrovány. Filtrát byl oddestilován za sníženého tlaku. Výsledný bílý prášek byl rozpuštěn v ethylacetátu a pak byly nerozpustné podíly odfiltrovány. Tento postup byl třikrát opakován. Výsledný bílý prášek byl suspendován v hexanu a pak odfiltrován, čímž bylo získáno 652 mg sloučeniny uvedené v titulu.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,26 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,26 (3 H, singlet);

3,51 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,34 (1 H, dublet, J= 5,9 Hz);

6,70 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,01-7,11 (4 H, multiplet);

7,21 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,30-7,41 (2 H, multiplet);

7,50 (1 H, dublet dubletů, J= 2,2 Hz, 8,1 Hz);

7,62 (1 H, singlet).

Teplota tání: 156 °C (rozkl.).

Příklad 118

18.10.00

3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion
(sloučenina č. 2-13)

(118a) *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--(naftalen-1-yl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (5,32 g), (*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylaminu (3,54 g), triethylaminu (11,5 ml) a chloridu titaničitého (3,4 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (5,20 g) a kyseliny octové (5,53 ml), čímž bylo získáno 8,34 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,526 a 1,534 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,77 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,53 a 4,58 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,74 a 4,78 (celkem 1 H, singlet každý);

6,82 a 6,85 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,8 Hz);

7,12 a 7,20 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,8 Hz);

7,32-7,85 (9 H, multiplet);

8,01 a 8,08 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,2 Hz a 8,1 Hz);

8,22 a 8,28 (celkem 1 H, singlet každý).

(118b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethyl-amino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethyl]aminu (8,32 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (9,51 g) a tetrahydroboritanu sodného

18.10.00

(3,03 g) a po čištění bylo získáno 1,15 g izomeru A a 462 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,47 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

4,57-4,60 (2 H, multiplet);

6,54-6,66 (2 H, multiplet);

6,65 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

6,80 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,05-7,30 (3 H, multiplet);

7,36-7,55 (3 H, multiplet);

7,69 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);

7,76 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,86 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);

7,94 (1 H, dublet, J= 8,4 Hz).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,47 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

4,54 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,60 (1 H, singlet);

6,52-6,54 (1 H, multiplet);

6,70 (1 H, dublet, J= 1,5 Hz);

6,71 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,82 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,05 (1 H, triplet, J= 8,1 Hz);

7,17 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,37-7,52 (3 H, multiplet);

7,67 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,76 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,87 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

18.10.00

7,90 (1 H, dublet, J= 8,8 Hz).

(118c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1--(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1--(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylaminu (1,11 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (748 mg), čímž bylo získáno 1,30 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,51 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,58 (9 H, singlet);

3,78 (3 H, singlet);

4,56 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,68 (1 H, singlet);

6,83 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,01-7,10 (1 H, multiplet);

7,20-7,54 (8 H, multiplet);

7,66 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,78 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

7,84-7,90 (2 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1--(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylaminu (449 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (324 mg), čímž bylo získáno 452 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,49 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,59 (9 H, singlet);

3,79 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,67 (1 H, singlet);

6,85 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,07-7,52 (9 H, multiplet);

7,67 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,76 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,87 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,91 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz).

(118d) 3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,24 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (5 ml), čímž bylo získáno 1,07 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,76 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

5,23 (1 H, singlet);

5,25-5,38 (1 H, široký);

6,71 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,00 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,08-7,12 (1 H, multiplet);

7,32-7,56 (6 H, multiplet);

7,60-7,72 (2 H, multiplet);

7,90-8,05 (3 H, multiplet.

18.10.00

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -311,5 (c= 1,07, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (434 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 317 mg hydrochloridu izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,80 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,74 (3 H, singlet);

4,95-5,10 (1 H, široký);

5,30 (1 H, singlet);

6,89 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,28-7,48 (7 H, multiplet);

7,50-7,55 (1 H, multiplet);

7,59 (1 H, singlet);

7,65-7,69 (1 H, multiplet);

7,90-8,17 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 179 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -83,1 (c= 1,01, kyselina octová).

Příklad 119

3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-2-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-14)

(119a) *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--(naftalen-2-yl)ethyl]amin

19.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (4,45 g), (*R*)-1-(naftalen-2-yl)ethylaminu (2,96 g), triethylaminu (9,6 ml) a chloridu titaničitého (2,9 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (4,34 g) a kyseliny octové (4,45 ml), čímž bylo získáno 6,15 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,52 a 1,53 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,77 a 3,79 (celkem 3 H, singlet každý);

4,52-4,60 (2 H, multiplet);

6,51-6,72 (3 H, multiplet);

6,79-6,87 (2 H, multiplet);

7,03-7,09 (1 H, multiplet);

7,16-7,19 (1 H, multiplet);

7,23-7,29 (1 H, multiplet);

7,35-7,53 (3 H, multiplet);

7,66-7,70 (1 H, multiplet);

7,74 a 7,68 (celkem 1 H, singlet);

7,85-7,95 (2 H, multiplet).

(119b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(naftalen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(naftalen-2-yl)ethyl]aminu (6,13 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (7,06 g) a tetrahydroboritanu sodného (2,25 g), čímž bylo získáno 5,23 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,46 a 1,48 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

18.10.00

3,77 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);
4,51 a 4,56 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);
4,73 a 4,77 (celkem 1 H, singlet každý);
6,83 a 6,86 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,8 Hz);
7,12 a 7,20 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,6 Hz);
7,33-8,09 (10 H, multiplet);
8,02 a 8,28 (celkem 1 H, singlet každý).

(119c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1--(naftalen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(naftalen-2--yl)ethylamino]methyl}fenylaminu (5,21 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*--butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (3,53 g), čímž bylo získáno 170 mg izomeru A a 176 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,495 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,58 (9 H, singlet);
3,77 (3 H, singlet);
4,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,67 (1 H, singlet);
6,79 (2 H, dublet, J= 1,5 Hz, 7,3 Hz);
7,02-7,06 (1 H, multiplet);
7,17-7,31 (5 H, multiplet);
7,35-7,52 (3 H, multiplet);
7,65 (1 H, dublet, J= 6,6 Hz);
7,77 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,84-7,88 (2 H, multiplet).

Izomer B

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,502 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,61 (9 H, singlet);

3,81 (3 H, singlet);

4,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,68 (1 H, singlet);

6,85 (2 H, dublet dubletů, J= 1,5 Hz, 7,3 Hz);

7,08 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,17 (2 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,23-7,30 (3 H, multiplet);

7,36-7,51 (3 H, multiplet);

7,67 (1 H, dublet, J= 6,6 Hz);

7,76 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,87 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,91 (1 H, dublet, J= 8,8 Hz).

(119d) 3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (155 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2,5 ml), čímž bylo získáno 113 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($DMSO-d_6$) δ ppm:

1,75 (3 H, dublet, J= 5,9 Hz);

3,77 (3 H, singlet);

5,20 (1 H, široký singlet);

5,32 (1 H, singlet);

6,67 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

6,99 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,08 (1 H, dublet dubletů, J= 7,3 Hz, 8,1 Hz);

18.10.00

7,33-7,68 (8 H, multiplet);

7,95-7,80 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 194 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -324,5 (c= 0,57, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-2-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3--cyklobuten-1,2-dionu (170 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2,5 ml), čímž bylo získáno 141 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,77 (3 H, dublet, J= 5,9 Hz);

3,75 (3 H, singlet);

5,00-5,12 (1 H, multiplet);

5,28 (1 H, široký singlet);

6,99 (2 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,01 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,29 (1 H, dublet dubletů, J= 7,3 Hz, 8,8 Hz);

7,36-7,46 (4 H, multiplet);

7,50-7,71 (3 H, multiplet);

7,82 (1 H, singlet);

7,93 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,99-8,01 (2 H, multiplet).

Teplota tání: 195 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +85,3 (c= 1,03, kyselina octová).

18.10.00

Příklad 120

Dihydrochlorid 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(pyridin-4-yl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2--dionu (sloučenina č. 2-46)

(120a) *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)-(pyridin-4-yl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenylpyridin-4-ylketonu (2,81 g), 1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (1,94 g), triethylaminu (6,9 ml) a chloridu titaničitého (2,0 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (3,19 g) a kyseliny octové (3,2 ml), čímž bylo získáno 2,10 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,376 a 1,382 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,60 a 3,63 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,65 a 4,68 (celkem 1 H, singlet každý);

6,88-6,95 (1 H, multiplet);

7,04-7,17 (2 H, multiplet);

7,19 a 7,25 (2 H, multiplet);

7,42 a 7,62 (2 H, multiplet);

8,07-8,21 (2 H, multiplet);

8,52-8,62 (2 H, multiplet).

(120b) 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](pyridin-4-yl)-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)(pyridin-4-yl)methyl]aminu (2,07 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,66 g) a tetrahydroboritanu sodného

18.10.00

(848 mg), čímž bylo získáno 684 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,32 a 1,34 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,59-3,69 (celkem 1 H, multiplet);

4,42 a 4,46 (celkem 1 H, singlet každý);

6,51-6,63 (3 H, multiplet);

6,88-7,00 (1 H, multiplet);

7,04-7,17 (3 H, multiplet);

7,21-7,27 (2 H, multiplet);

8,47 a 8,55 (celkem 2 H, dublet dubletů každý, J= 1,5 Hz, 4,4 Hz).

(120c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino](pyridin-4-yl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce 3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](pyridin-4-yl)methyl}fenylaminu (280 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (213 mg), čímž bylo získáno 292 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,61 a 3,67 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,54 a 4,56 (celkem 1 H, singlet každý);

6,90-7,02 (2 H, multiplet);

7,05-7,16 (2 H, multiplet);

7,22-7,46 (5 H, multiplet);

8,48 a 8,57 (celkem 2 H, dublet dubletů každý, J= 2,2 Hz, 4,4 Hz).

18.10.00

(120d) Dihydrochlorid 3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(pyridin-4-yl)methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)--ethylamino](pyridin-4-yl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu (270 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 143 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,65 (3 H, multiplet);

4,10-4,35 (1 H, široký);

5,32 (1 H, singlet);

7,24-7,74 (7 H, multiplet);

8,04 a 8,08 (celkem 2 H, singlet každý);

8,75 a 8,83 (celkem 2 H, dublet každý, J= 5,1 Hz).

Teplota tání: 182 °C (rozkl.).

Příklad 121

3-{(3-{[(3,4-difluorbenzylamino)-(4-methoxyfenyl)methyl]-fenylamino}-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-42)

(121a) *N*-(3,4-difluorbenzyl)-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (8,91 g) a 3,4-difluorbenzylaminu (4,96 g), čímž bylo získáno 12,72 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

3,69 (2 H, dublet, J= 3,8 Hz);

3,79 (3 H, singlet);

18.10.00

4,88 (1 H, singlet);
6,87 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);
6,96-7,32 (5 H, multiplet);
7,47 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);
7,76 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);
8,07-8,09 (1 H, multiplet);
8,32 (1 H, dublet dubletů, J= 1,6 Hz, 1,9 Hz).

(121b) 3-[(3,4-difluorbenzylamino)(4-methoxyfenyl)-methyl]fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94b), byla provedena reakce *N*-(3,4-difluorbenzyl)-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3--nitrofenyl)methyl]aminu (12,68 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), chloridu cínatého (25,03 g) a ethanolu (120 ml), čímž bylo získáno 13,32 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
3,67 (2 H, singlet);
3,88 (3 H, singlet);
4,67 (1 H, singlet);
6,52-6,55 (1 H, multiplet);
6,715-6,724 (1 H, multiplet);
6,77-6,79 (1 H, multiplet);
6,82-6,87 (2 H, multiplet);
6,93-7,11 (3 H, multiplet);
7,15-7,22 (2 H, multiplet);
7,30 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz).

(121c) 3-*terc*-butoxy-4-{3-[(3,4-difluorbenzyl-amino)(4-methoxyfenyl)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce 3-[(3,4-difluorbenzylamino)(4-methoxyfenyl)-methyl]fenylaminu (1,32 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 3-*terc*-butoxy-4-methoxy-3-

18.10.00

-cyklobuten-1,2-dionu (1,11 g) a methanolu (30 ml), čímž bylo získáno 1,11 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,63 (9 H, singlet);

3,29 (2 H, singlet);

3,78 (3 H, singlet);

4,78 (1 H, singlet);

6,85 (2 H, dublet, J= 8,6 Hz);

7,00-7,55 (10 H, multiplet).

(121d) Trifluoracetát 3-{(3-{[(3,4-difluorbenzylamino)-(4-methoxyfenyl)methyl]-fenylamino}-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu

3-*terc*-butoxy-4-{3-[(3,4-difluorbenzyl-amino)(4-methoxy-fenyl)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dion (1,09 g) (připravený postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) byl rozpuštěn v dichlormethanu (30 ml) a do vzniklého roztoku byla přidána kyselina trifluoroctová (2 ml). Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 30 minut za laboratorní teploty a pak bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku. K destilačnímu zbytku byl dvakrát přidán toluen a azeotropicky oddestilován. Výsledná bílá pevná látka byla suspendována v diethyletheru a odfiltrována, čímž bylo získáno 830 mg sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

3,75 (3 H, singlet);

4,02-4,23 (2 H, multiplet);

5,42 (1 H, singlet);

6,99 (2 H, dublet, J= 8,8 Hz);

7,13-7,30 (4 H, multiplet);

7,40-7,70 (6 H, multiplet).

Teplota tání: 206 °C až 208 °C.

18.10.00

Příklad 122

Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3-methoxyfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3497)

(122a) *N*-[(*R*)-1-(3-methoxyfenyl)ethyl]-*N*-[(4-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 4-methoxyfenyl-3-nitrofenylketonu (9,91 g), (*R*)-1-(3-methoxyfenyl)ethylaminu (5,83 g), triethylaminu (21,5 ml) a chloridu titaničitého (6,15 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (9,68 g) a kyseliny octové (10 ml), čímž bylo získáno 9,07 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 a 1,38 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,57 a 3,66 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

3,76, 3,80 a 3,81 (celkem 6 H, singlet každý);

4,66 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,72-6,79 (5 H, multiplet);

7,25-7,32 (3 H, multiplet);

7,38 a 7,47 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,9 Hz);

7,59 a 7,62 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,6 Hz a 7,5 Hz);

8,00-8,10 (1 H, multiplet);

8,23-8,27 (1 H, multiplet).

(122b) 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (94b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(3-methoxyfenyl)ethyl]-*N*-[(4-

18.10.00

-methoxyfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]aminu (9,04 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), bezvodého chloridu cínatého (17,5 g) a ethanolu (150 ml) a po čištění bylo získáno 1,48 g izomeru A a 1,28 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,75 (3 H, singlet);

3,80 (3 H, singlet);

4,50 (1 H, singlet);

6,55-6,57 (1 H, multiplet);

6,67-6,86 (1 H, multiplet);

7,07-7,14 (1 H, multiplet);

7,16-7,28 (4 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,62 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

3,80 (6 H, singlet);

4,50 (1 H, singlet);

6,50-6,51 (1 H, multiplet);

6,62 (1 H, singlet);

6,67 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

6,75-6,89 (5 H, multiplet);

7,03 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);

7,15-7,28 (3 H, multiplet).

(122c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3-methoxyfenyl)-ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-(3-methoxyfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (180 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (183 mg), čímž bylo získáno 185 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,5 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

3,81 (3 H, singlet);

4,58 (1 H, singlet);

6,78-6,89 (6 H, multiplet);

7,05 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,17-7,36 (5 H, multiplet).

(122d) Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3-methoxyfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3-methoxyfenyl)ethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (180 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 149 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle hnědé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,76 (3 H, singlet);

3,77 (3 H, singlet);

18.10.00

4,09 (1 H, široký);

5,01 (1 H, singlet);

6,90-7,02 (5 H, multiplet);

7,31-7,44 (4 H, multiplet);

7,50-7,52 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 180 °C až 183 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +16,0 (c= 0,60, kyselina octová).

Příklad 123

3-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-6)

(123a) *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--fenylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-chlorfenylketonu (2,00 g), (*R*)-1-fenylethylaminu (1,16 ml), triethylaminu (4,24 ml) a chloridu titaničitého (1,26 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,92 g) a kyseliny octové (0,66 ml), čímž bylo získáno 760 mg izomeru A a 720 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,66 (1 H, singlet);

7,20-7,41 (10 H, multiplet);

7,56 (1 H, dublet, J= 7,49 Hz);

8,02-8,05 (1 H, multiplet);

18.10.00

8,19-8,21 (1 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,40 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,60 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,69 (1 H, singlet);

7,15-7,39 (9 H, multiplet);

7,49 (1 H, triplet, J= 8,0 Hz);

7,65 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

8,05-8,13 (1 H, multiplet);

8,22-8,24 (1 H, multiplet).

(123b) 3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru A *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)-methyl]-*N*-[(*R*)-1-fenylethyl]aminu (750 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (972 mg) a tetrahydroboritanu sodného (309 mg) a po čištění bylo získáno 640 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,48 (1 H, singlet);

6,50-6,70 (3 H, multiplet);

7,11 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,13-7,40 (9 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce izomeru B *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)-methyl]-*N*-[(*R*)-1-fenylethyl]aminu (710 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu

18.10.00

chloridu nikelnatého (920 mg) a tetrahydroboritanu sodného (293 mg) a po čištění bylo získáno 620 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,48 (1 H, singlet);

6,45-6,65 (3 H, multiplet);

7,03 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

7,16-7,40 (9 H, multiplet).

(123c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (630 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (689 mg), čímž bylo získáno 430 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,39 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,62 (9 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,59 (1 H, singlet);

7,03-7,07 (1 H, multiplet);

7,20-7,37 (12 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (610 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-

18.10.00

methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (667 mg), čímž bylo získáno 794 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,62 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,57 (1 H, singlet);

6,98-7,03 (1 H, multiplet);

7,15-7,38 (12 H, multiplet).

(123d) 3-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu (430 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 292 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,63 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,27 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,13 (1 H, singlet);

6,94 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,28 (1 H, triplet, J= 8,1 Hz);

7,35-7,68 (11 H, multiplet).

Teplota tání: 205 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -275 (c= 1,00, kyselina octová).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu (324 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 210 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,62 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,18 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,14 (1 H, singlet);

7,02 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,30 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);

7,32-7,65 (10 H, multiplet);

7,67 (1 H, singlet).

Teplota tání: 208 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -27,0 (c= 1,00, DMSO).

Příklad 124

3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-fenylethylamino](4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-8)

(124a) *N*-[(*R*)-1-fenylethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)(4-methoxy-fenyl)methyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-methoxyfenylketonu (2,00 g), (*R*)-1-fenylethylaminu (1,18 ml), triethylaminu (4,31 ml) a chloridu titaničitého (1,28 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,95 g) a

18.10.00

kyseliny octové (0,67 ml), čímž bylo získáno 2,08 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 a 1,39 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,60 a 3,68 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz);

3,76 a 3,81 (celkem 3 H, singlet každý);

4,64 a 4,67 (celkem 1 H, singlet každý);

6,80 a 6,89 (celkem 2 H, dublet každý, J= 8,7 Hz);

7,10-7,50 (8 H, multiplet);

7,59 a 7,68 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,8 Hz);

7,95-8,13 (1 H, multiplet);

8,20-8,30 (1 H, multiplet).

(124b) 3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-fenylethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)(4--methoxyfenyl)methyl]aminu (2,06 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,70 g) a tetrahydroboritanu sodného (860 mg) a po čištění bylo získáno 510 mg izomeru A a 672 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,70 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,75 (3 H, singlet);

4,48 (1 H, singlet);

6,53-6,60 (1 H, multiplet);

6,65-6,70 (1 H, multiplet);

6,70 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);

6,75-6,80 (2 H, multiplet);

7,10 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);

18.10.00

7,15-7,38 (7 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,65 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

3,80 (3 H, singlet);

4,48 (1 H, singlet);

6,45-6,51 (1 H, multiplet);

6,52-6,62 (1 H, multiplet);

6,66 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);

6,82-6,87 (2 H, multiplet);

7,03 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz);

7,15-7,36 (7 H, multiplet).

(124c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (500 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (554 mg), čímž bylo získáno 633 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,41 (3 H, dublet, J= 6,3 Hz);

1,62 (9 H, singlet);

3,71 (4 H, široký);

4,60 (1 H, singlet);

6,77 (2 H, dublet, J= 8,7 Hz);

7,05-7,56 (11 H, multiplet).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (660 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (731 mg), čímž bylo získáno 389 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,45 (3 H, široký);

1,61 (9 H, singlet);

3,65-3,80 (1 H, multiplet);

3,81 (3 H, singlet);

4,59 (1 H, singlet);

6,90 (2 H, dublet, J= 8,5 Hz);

7,00 (1 H, dublet, J= 6,4 Hz);

7,13-7,50 (10 H, multiplet).

(124d) 3-hydroxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (620 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 181 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle zelené pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,64 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

3,74 (3 H, singlet);

4,24 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,97 (1 H, singlet);

6,97 (1 H, dublet, J= 8,7 Hz);

18.10.00

7,00 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);
7,27 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);
7,33-7,52 (7 H, multiplet);
7,53 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,59 (1 H, singlet).

Teplota tání: 195 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -52,0 (c= 1,00, DMSO).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (324 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 164 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,62 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);
3,77 (3 H, singlet);
4,13 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,96 (1 H, singlet);
6,95-7,05 (3 H, multiplet);
7,27 (1 H, triplet, J= 7,9 Hz);
7,35-7,50 (7 H, multiplet);
7,57 (dublet dubletů, J= 1,6 Hz, 8,1 Hz);
7,67 (1 H, singlet).

Teplota tání: 195 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -40,3 (c= 1,00, DMSO).

19.10.00

Příklad 125

Hydrochlorid 3-(3-{[4-(*p*-tolyl)-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3197)

(125a) *N*-[(*p*-tolyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3--fluorfenyl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-*p*-tolylketonu (3,00 g), (*R*)-1--(3-fluorfenyl)ethylaminu (2,62 g), triethylaminu (8,6 ml) a chloridu titaničitého (2,1 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (3,13 g) a kyseliny octové (1,1 ml), čímž bylo získáno 3,59 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě hnědého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,38 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,7 Hz);

2,29 a 2,36 (celkem 3 H, singlet každý);

3,60-3,77 (1 H, multiplet);

4,66 a 4,70 (celkem 1 H, singlet každý);

6,90-7,75 (10 H, multiplet);

8,00-8,13 (1 H, multiplet);

8,22 a 8,26 (celkem 1 H, singlet každý).

(125b) 3-{(*p*-tolyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(*p*-tolyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--(3-fluorfenyl)ethyl]aminu (3,59 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (4,68 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,49 g) a po čištění bylo získáno 955 mg izomeru A a 649 mg izomeru B

19.10.00

sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,28 (3 H, singlet);

3,71 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,49 (1 H, singlet);

6,56 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,1 Hz);

6,64 (1 H, dublet, J=2,0 Hz);

6,69 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

6,88-6,98 (1 H, multiplet);

7,00-7,30 (8 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,33 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,33 (3 H, singlet);

3,66 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,48 (1 H, singlet);

6,50 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,2 Hz);

6,62 (1 H, dublet, J=1,9 Hz);

6,66 (1 H, dublet, J= 7,5 Hz);

6,90-7,35 (9 H, multiplet).

(125c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(*p*-tolyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(*p*-tolyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (500 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (554 mg), čímž bylo získáno 633 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

18.10.00

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,62 (9 H, singlet);

2,29 (3 H, singlet);

3,68 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,59 (1 H, singlet);

6,90-7,40 (12 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(*p*-tolyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (660 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3--methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (731 mg), čímž bylo získáno 389 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,62 (9 H, singlet);

2,34 (3 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,56 (1 H, singlet);

6,90-7,35 (12 H, multiplet).

(125d) 3-(3-{(*p*-tolyl)-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(*p*-tolyl)[(*R*)--1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (620 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 181 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle zelené pevné látky.

18.10.00

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,62 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

2,28 (3 H, singlet);

4,31 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

5,04 (1 H, singlet);

6,93 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,17 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

7,18-7,30 (8 H, multiplet);

7,55 (1 H, dublet dubletů, J= 1,5 Hz, 8,1 Hz);

7,65 (1 H, singlet).

Teplota tání: 200 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -392,2 (c= 1,00, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (55b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(*p*-tolyl)[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (324 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 164 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,61 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

2,31 (3 H, singlet);

4,22 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

5,04 (1 H, singlet);

6,99 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,20 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,23-7,35 (5 H, multiplet);

7,42 (1 H, singlet);

18.10.00

7,44 (1 H, singlet);

7,45-7,55 (1 H, multiplet);

7,56 (1 H, dublet dubletů, J= 1,7 Hz, 8,1 Hz);

7,69 (1 H, singlet).

Teplota tání: 198 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = +74,9 (c= 1,00, DMSO).

Příklad 126

Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]fenylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-16)

(126a) *N*-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)-fenylmethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenylfenylketonu (1,0 g), (*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylaminu (1,12 g), triethylaminu (3,27 ml), chloridu titaničitého (0,56 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,13 g) a kyseliny octové (0,37 ml), čímž bylo získáno 1,45 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 a 1,39 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,5 Hz a 6,5 Hz);

3,63 a 3,69 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

4,68 a 4,72 (celkem 1 H, singlet každý);

6,92-7,03 (3 H, multiplet);

7,20-7,51 (7 H, multiplet);

7,60 a 7,68 (celkem 1 H, dublet každý, J= 8,0 Hz a 8,0 Hz);

8,02-8,12 (1 H, multiplet);

8,23-8,28 (1 H, multiplet).

19.10.00

(126b) 3-{fenyl-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[fenyl-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3--fluorfenyl)ethyl]aminu (1,37 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,14 g) a tetrahydroboritanu sodného (623 mg), čímž bylo získáno 1,16 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 a 1,34 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,66 a 3,72 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,7 Hz);

4,52 (1 H, singlet);

6,51 a 6,57 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,0 Hz, 8,1 Hz a 2,0 Hz, 8,2 Hz);

6,63-6,71 (2 H, multiplet);

6,91-7,34 (10 H, multiplet).

(126c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce 3-{fenyl-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylaminu (1,14 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (983 mg), čímž bylo získáno 591 mg izomeru A a 660 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,38 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,62 (9 H, singlet);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

18.10.00

4,62 (1 H, singlet);
6,92-7,02 (3 H, multiplet);
7,06-7,37 (10 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,36 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,60 (1 H, singlet);
6,91-7,06 (3 H, multiplet);
7,14-7,37 (9 H, multiplet).

(126d) Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (360 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 301 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle hnědé pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,68 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,28 (1 H, široký);
5,09 (1 H, singlet);
7,18 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);
7,24-7,50 (9 H, multiplet);
7,53 (1 H, singlet);
7,63-7,65 (2 H, multiplet).

Teplota tání: 255 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -51,0 (c= 0,53, kyselina octová).

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)--1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (340 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 301 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,68 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,21 (1 H, široký);

5,14 (1 H, singlet);

7,18 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

7,24-7,51 (9 H, multiplet);

7,55 (1 H, singlet);

7,63 (2 H, dublet, J= 7,0 Hz).

Teplota tání: 177 °C až 182 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -31,7 (c= 0,59, kyselina octová).

Příklad 127

Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)-ethylamino]fenylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-37)

(127a) *N*-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)fenylmethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenylfenylketonu (1,0 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (1,24 g), triethylaminu (3,27 ml), chloridu titaničitého (0,56 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,13 g) a kyseliny octové (0,37 ml), čímž bylo získáno 1,41 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 a 1,37 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,5 Hz a 6,5 Hz);

3,61 a 3,67 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,9 Hz);

4,65 a 4,71 (celkem 1 H, singlet každý);

6,88-6,98 (1 H, multiplet);

7,04-7,16 (2 H, multiplet);

7,21-7,52 (6 H, multiplet);

7,59 a 7,66 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,4 Hz a 7,9 Hz);

8,03-8,13 (1 H, multiplet);

8,24 a 8,26 (celkem 1 H, triplet každý, J= 1,7 Hz a 1,8 Hz).

(127b) 3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[fenyl-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3,4--difluorfenyl)ethyl]aminu (1,36 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,02 g) a tetrahydroboritanu sodného (588 mg), čímž bylo získáno 1,17 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě oranžového oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,31 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,63 a 3,69 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

4,48 a 4,49 (celkem 1 H, singlet každý);

6,50 a 6,69 (3 H, multiplet);

6,92-7,34 (9 H, multiplet).

(127c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,4-difluor-fenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (1,15 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (939 mg), čímž bylo získáno 442 mg izomeru A a 207 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žlutého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,59 (1 H, singlet);

6,94-6,97 (1 H, multiplet);

7,07-7,38 (11 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,34 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,64 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,57 (1 H, singlet);

6,94-6,97 (1 H, multiplet);

7,02-7,37 (11 H, multiplet).

(127d) Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (300 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 174 mg

18.10.00

izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,66 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

4,32 (1 H, široký);

5,10 (1 H, singlet);

7,17-7,19 (1 H, multiplet);

7,27 (1 H, dublet, J= 7,6 Hz);

7,33-7,56 (8 H, multiplet);

7,62 (2 H, dublet, J= 7,0 Hz).

Teplota tání: 184 °C až 187 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -70,9 (c= 0,59, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)--1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (195 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 152 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,66 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,24 (1 H, široký);

5,16 (1 H, singlet);

7,18-7,20 (1 H, multiplet);

7,32-7,57 (9 H, multiplet);

7,64 (2 H, dublet, J= 7,4 Hz).

Teplota tání: 180 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -22,7 (c= 0,49, kyselina octová).

13.10.00

Příklad 128

Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)-ethylamino]fenylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-51)

(128a) *N*-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)fenylmethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenylfenylketonu (1,0 g), hydrochloridu (*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylaminu (1,24 g), triethylaminu (3,27 ml), chloridu titaničitého (0,56 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,13 g) a kyseliny octové (0,37 ml), čímž bylo získáno 1,51 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 a 1,38 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,7 Hz);

3,63 a 3,68 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

4,68 a 4,74 (celkem 1 H, singlet každý);

6,66-6,83 (3 H, multiplet);

7,22-7,52 (6 H, multiplet);

7,61 a 7,67 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,3 Hz a 7,8 Hz);

8,03-8,13 (1 H, multiplet);

8,24 a 8,27 (celkem 1 H, triplet každý, J= 1,9 Hz a 1,8 Hz).

(128b) 3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[fenyl-(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1-(3,5--difluorfenyl)ethyl]aminu (1,36 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu

18.10.00

nikelnatého (2,02 g) a tetrahydroboritanu sodného (588 mg), čímž bylo získáno 1,25 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě bezbarvého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,322 a 1,325 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

3,64 a 3,71 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,7 Hz);

4,51 a 4,52 (celkem 1 H, singlet každý);

6,52 a 6,58 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,0 Hz, 8,0 Hz a 2,1 Hz, 7,2 Hz);

6,63 (1 H, singlet);

6,65-6,71 (2 H, multiplet);

6,76-7,85 (2 H, multiplet);

7,05 a 7,12 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,8 Hz a 7,8 Hz);

7,17-7,35 (5 H, multiplet).

(128c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylaminu (1,25 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,02 g), čímž bylo získáno 733 mg izomeru A a 715 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě světle žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,36 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

1,63 (9 H, singlet);

3,69 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,62 (1 H, singlet);

18.10.00

6,66-6,72 (1 H, multiplet);
6,80 (2 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,1 Hz);
7,07-7,39 (9 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,63 (9 H, singlet);
3,66 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,60 (1 H, singlet);
6,65-6,71 (1 H, multiplet);
6,80 (2 H, dublet dubletů, J= 2,1 Hz, 8,4 Hz);
7,05-7,38 (9 H, multiplet).

(128d) Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)-1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (325 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 251 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,66 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
4,32 (1 H, široký);
5,18 (1 H, singlet);
7,17 (2 H, dublet dubletů, J= 1,8 Hz, 8,0 Hz);
7,26-7,43 (7 H, multiplet);
7,56 (1 H, singlet);
7,65 (2 H, dublet, J= 7,1 Hz).

18.10.00

Teplota tání: 184 °C až 187 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -47,2 (c= 0,475, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl-[(*R*)--1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (353 mg) (připraveným postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a po čištění bylo získáno 158 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,66 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

4,27 (1 H, široký);

5,22 (1 H, singlet);

7,17-7,19 (2 H, multiplet);

7,28-7,47 (7 H, multiplet);

7,57 (1 H, singlet);

7,65 (2 H, dublet, J= 7,3 Hz).

Teplota tání: 180 °C až 185 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -10,2 (c= 0,59, kyselina octová).

18.10.00

Příklad 129

Hydrochlorid 3-(3-{(4-fluorfenyl)-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3162)

(129a) *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--(naftalen-1-yl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-fluorfenylketonu (3,68 g), (*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylaminu (2,57 g), triethylaminu (8,36 ml) a chloridu titaničitého (2,47 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (3,77 g) a kyseliny octové (3,86 ml), čímž bylo získáno 5,41 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,52 a 1,53 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

4,51 a 4,54 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,76 a 4,79 (celkem 1 H, singlet každý);

6,95-7,04 (2 H, multiplet);

7,16-7,27 (2 H, multiplet);

7,36-7,64 (6 H, multiplet);

7,75-7,93 (3 H, multiplet);

8,03 a 8,10 (celkem 1 H, dublet dubletů každý, J= 2,2 Hz a 8,1 Hz);

8,21 a 8,26 (celkem 1 H, singlet každý).

(129b) 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*--[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethyl]aminu (5,38 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu

18.10.00

chloridu nikelnatého (6,39 g) a tetrahydroboritanu sodného (2,03 g) a po čištění bylo získáno 4,46 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,48 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

4,52 a 4,58 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,59 a 4,62 (celkem 1 H, singlet každý);

6,52-6,69 (3 H, multiplet);

6,91-7,10 (3 H, multiplet);

7,22-7,31 (2 H, multiplet);

7,37-7,51 (3 H, multiplet);

7,62-7,69 (1 H, multiplet);

7,75 a 7,77 (celkem 1 H, singlet každý);

7,83-7,95 (2 H, multiplet).

(129c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (2,43 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,64 mg) a po čištění bylo získáno 0,62 g izomeru A a 0,20 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,51 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,58 (9 H, singlet);

4,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,68 (1 H, singlet);

6,92-7,03 (3 H, multiplet);

7,13-7,22 (3 H, multiplet);

7,23-7,42 (3 H, multiplet);

7,42-7,53 (2 H, multiplet);

18.10.00

7,65 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);
7,77 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,84-7,88 (2 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,51 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
1,62 (9 H, singlet);
4,53 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,71 (1 H, singlet);
6,96-7,08 (3 H, multiplet);
7,13-7,35 (5 H, multiplet);
7,37-7,54 (3 H, multiplet);
7,65 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,77 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,84-7,90 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz).

(129d) 3-(3-{(4-fluorfenyl)-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (0,61 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (4 ml), čímž bylo získáno 285 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,81 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
5,10-5,30 (2 H, široký);
7,09 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,17-7,43 (7 H, multiplet);
7,47 (1 H, dublet dubletů, J= 7,3 Hz, 8,1 Hz);
7,66 (1 H, dublet dubletů, J= 7,3 Hz, 8,1 Hz);

18.10.00

7,70 (1 H, dublet, J= 5,1 Hz);
7,72 (1 H, dublet, J= 5,9 Hz);
7,95 (1 H, dublet, J= 8,8 Hz);
7,98 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
8,05-8,18 (1 H, široký).

Teplota tání: 173 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -48,0 (c= 1,04, DMSO).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (0,19 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (2 ml), čímž bylo získáno 147 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,81 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
5,00-5,10 (1 H, široký);
5,45 (1 H, singlet);
7,16-7,24 (2 H, multiplet);
7,29-7,71 (10 H, multiplet);
7,97-8,04 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 178 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -92,9 (c= 1,01, DMSO).

18.10.00

Příklad 130

Hydrochlorid 3-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3136)

(130a) *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--(naftalen-1-yl)ethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-chlorfenylketonu (3,93 g), (*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylaminu (2,57 g), triethylaminu (8,36 ml) a chloridu titaničitého (2,47 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (3,77 g) a kyseliny octové (3,86 ml), čímž bylo získáno 5,42 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,52 a 1,53 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

4,48-4,56 (1 H, multiplet);

4,75 a 4,78 (celkem 1 H, singlet každý);

7,15-7,31 (4 H, multiplet);

7,36-7,63 (6 H, multiplet);

7,75-7,94 (3 H, multiplet);

8,02-8,12 (1 H, multiplet);

8,20 a 8,26 (celkem 1 H, singlet každý).

(130b) 3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]-methyl}fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(4-chlorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*--[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethyl]aminu (5,38 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (6,15 g) a tetrahydroboritanu sodného

13.10.00

(1,98 g) a po čištění bylo získáno 4,30 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,48 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

4,49-4,60 (2 H, multiplet);

6,52-6,70 (3 H, multiplet);

7,03-7,10 (1 H, multiplet);

7,20-7,29 (4 H, multiplet);

7,37-7,51 (3 H, multiplet);

7,62-7,68 (1 H, multiplet);

7,76 a 7,77 (celkem 1 H, singlet každý);

7,84-7,96 (2 H, multiplet).

(130c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen--1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylaminu (4,29 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3--methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,49 g) a po čištění bylo získáno 1,49 g izomeru A a 1,81 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,52 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,58 (9 H, singlet);

4,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,68 (1 H, singlet);

6,99 (1 H, dublet, J= 6,6 Hz);

7,13-7,20 (2 H, multiplet);

7,22-7,42 (6 H, multiplet);

7,43-7,53 (2 H, multiplet);

7,65 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,78 (1 H, dublet, J= 8,8 Hz);

18.10.00

7,87 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,50 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,77 (9 H, singlet);

4,52 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,67 (1 H, singlet);

7,03 (1 H, dublet, J= 6,6 Hz);

7,13-7,34 (7 H, multiplet);

7,37-7,51 (3 H, multiplet);

7,64 (1 H, dublet, J= 6,6 Hz);

7,77 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,87 (2 H, dublet, J= 8,1 Hz).

(130d) 3-(3-{(4-chlorfenyl)-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (0,80 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (5 ml), čímž bylo získáno 470 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,79 (3 H, dublet, J= 5,9 Hz);

5,18-5,24 (1 H, široký);

5,33 (1 H, singlet);

6,98 (1 H, dublet, J= 7,3 Hz);

7,09 (1 H, triplet, J= 8,1 Hz);

7,28-7,44 (3 H, multiplet);

7,45-7,55 (4 H, multiplet);

7,59-7,70 (3 H, multiplet);

13.10.00

7,92-8,04 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 167 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -71,9 (c= 1,02, DMSO).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-chlorfenyl)[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (0,68 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (5 ml), čímž bylo získáno 477 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,82 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

5,00-5,12 (1 H, široký);

5,43 (1 H, singlet);

7,26-7,61 (10 H, multiplet);

7,63-7,71 (2 H, multiplet);

7,97-8,09 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 176 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -93,7 (c= 1,01, DMSO).

18.10.00

Příklad 131

Hydrochlorid 3-(3-{(4-fluorfenyl)-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-5)

(131a) *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*-[(*R*)-1--fenylethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-fluorfenylketonu (3,00 g), (*R*)-1-fenylethylaminu (1,85 ml), triethylaminu (6,78 ml) a chloridu titaničitého (2,02 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (3,08 g) a kyseliny octové (1,05 ml), čímž bylo získáno 3,93 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,39 a 1,40 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz);

3,60 a 3,65 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,6 Hz);

4,67 a 4,69 (celkem 1 H, singlet každý);

6,96 a 7,04 (celkem 3 H, triplet každý, J= 8,7 Hz);

7,10-7,41 (7 H, multiplet);

7,39 a 7,49 (celkem 1 H, triplet každý, J= 7,8 Hz);

7,57 a 7,67 (celkem 1 H, dublet každý, J= 7,8 Hz);

8,00-8,15 (1 H, multiplet);

8,20 a 8,24 (celkem 1 H, triplet každý, J= 1,9 Hz).

(131b) 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (59b), byla provedena reakce *N*-[(4-fluorfenyl)(3-nitrofenyl)methyl]-*N*--[(*R*)-1-fenylethyl]aminu (3,90 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (5,29 g) a tetrahydroboritanu sodného (1,68 g) a

18.10.00

po čištění bylo získáno 1,24 g izomeru A a 848 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě bezbarvého oleje.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,70 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,49 (1 H, singlet);

6,57 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 7,8 Hz);

6,63 (1 H, triplet, J= 1,8 Hz);

6,68 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

6,91 (2 H, triplet, J= 8,7 Hz);

7,11 (1 H, triplet, J= 7,8 Hz)

7,20-7,30 (5 H, multiplet);

7,33 (2 H, triplet, J= 7,8 Hz).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,35 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

3,61 (1 H, kvartet, J= 6,7 Hz);

4,50 (1 H, singlet);

6,50 (1 H, dublet dubletů, J= 2,0 Hz, 8,0 Hz);

6,59 (1 H, triplet, J= 1,7 Hz);

6,63 (1 H, dublet, J= 7,9 Hz);

6,95-7,07 (3 H, multiplet);

7,15-7,40 (7 H, multiplet).

(131c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenyl-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru A 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylethyl-amino]methyl}fenylaminu (1,24 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3--methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (1,43 g), čímž bylo získáno

18.10.00

1,22 g izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,39 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,62 (9 H, singlet);

3,67 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,60 (1 H, singlet);

6,93 (2 H, triplet, J= 8,8 Hz);

7,04-7,40 (11 H, multiplet).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1c), byla provedena reakce izomeru B 3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylaminu (848 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3-cyklobuten-1,2-dionu (975 mg), čímž bylo získáno 1,03 g izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pěnovité pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,37 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,62 (9 H, singlet);

3,63 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,59 (1 H, singlet);

7,02 (3 H, triplet, J= 8,8 Hz);

7,12-7,37 (10 H, multiplet).

(131d) 3-(3-{(4-fluorfenyl)-[(*R*)-1-fenylethylamino]-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (830 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (4 ml), čímž

18.10.00

bylo získáno 610 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle zelené pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,63 (3 H, dublet, J= 6,8 Hz);

4,28 (1 H, široký);

5,10 (1 H, singlet);

6,91 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

7,22-7,46 (8 H, multiplet);

7,53 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

7,56-7,62 (2 H, multiplet);

7,65 (1 H, singlet).

Teplota tání: 198 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -62,6 (c= 1,00, DMSO).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce izomeru B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{(4-fluorfenyl)[(*R*)-1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (618 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu) a kyseliny trifluoroctové (3 ml), čímž bylo získáno 484 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,60 (3 H, dublet, J= 5,9 Hz);

4,14 (1 H, široký);

5,09 (1 H, singlet);

6,95 (1 H, dublet, J= 7,8 Hz);

7,23-7,63 (11 H, multiplet);

7,70 (1 H, singlet).

Teplota tání: 209 °C (rozkl.).

13.10.00

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -20,5 (c= 1,00, DMSO).

Příklad 132

3-(3-{[(*R*)-(3,4-difluorfenyl)ethylamino](*p*-tolyl)methyl}-fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3386)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu 117, byla provedena reakce 3-nitrofenyl-*p*-tolylketonu (4,23 g) a (*R*)-1-(3,4-difluorfenyl)ethylaminu (3,39 g), čímž bylo získáno 207 mg izomeru A a 403 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -93,5 (c= 1,01, kyselina octová).

Izomer B

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -12,5 (c= 1,01, kyselina octová).

Příklad 133

Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]fenylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3161)

(133a) *N*-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)-fenylmethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenylfenylketonu (1,09 g), (*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylaminu (1,09 g), triethylaminu (2,68 ml) a chloridu titaničitého (0,56 ml), čímž byla získána odpovídající iminová sloučenina. Dále byla stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), provedena reakce výsledné iminové sloučeniny, kyanohydroboritanu sodného (1,13 g) a kyseliny octové (0,37 ml), čímž bylo získáno 1,63 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

18.10.00

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,52 a 1,53 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,8 Hz);

4,50-4,59 (1 H, multiplet);

4,78 a 4,82 (celkem 1 H, singlet každý);

7,21-7,97 (14 H, multiplet);

8,00-8,10 (1 H, multiplet);

8,25-8,30 (1 H, multiplet).

(133b) 3-{fenyl[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)fenylmethyl]aminu (1,56 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,23 g) a tetrahydroboritanu sodného (650 mg), čímž bylo získáno 1,35 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,479 a 1,482 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,6 Hz);

4,55 a 4,60 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

4,63 a 4,65 (celkem 1 H, singlet každý);

6,51-6,73 (3 H, multiplet);

7,04-7,09 (1 H, multiplet);

7,17-7,51 (8 H, multiplet);

7,69 (1 H, triplet, J= 7,5 Hz);

7,75-7,95 (3 H, multiplet).

(133c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{fenyl[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]-

18.10.00

methyl}fenylaminu (1,28 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (1,0 g) a po čištění bylo získáno 680 mg izomeru A ve formě žluté pěnovité pevné látky a 670 mg izomeru B ve formě světle žluté pěnovité pevné látky sloučeniny uvedené v titulu.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,51 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,57 (9 H, singlet);

4,57 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,72 (1 H, singlet);

6,99-7,08 (1 H, multiplet);

7,14-7,53 (11 H, multiplet);

7,67 (1 H, dublet, J= 7,0 Hz);

7,77 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);

7,82-7,88 (2 H, multiplet).

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,50 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,61 (9 H, singlet);

4,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);

4,73 (1 H, singlet);

7,08 (1 H, dublet, J= 7,4 Hz);

7,12-7,51 (11 H, multiplet);

7,68 (1 H, dublet, J= 7,1 Hz);

7,76 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);

7,86-7,90 (2 H, multiplet).

(133d) Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{fenyl[(*R*)-1-(naftalen--1-ylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl[(*R*)-1-

18.10.00

-(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (400 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 315 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,81 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

5,19 (1 H, široký);

5,25 (1 H, široký);

7,09 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);

7,21-7,25 (1 H, multiplet);

7,32-7,50 (8 H, multiplet);

7,65-7,69 (3 H, multiplet);

7,95-8,05 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 202 °C až 206 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -122,9 (c= 0,5, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{fenyl[(*R*)-1--(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (240 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 195 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:

1,83 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);

5,06 (1 H, široký);

5,36 (1 H, singlet);

7,22-7,46 (8 H, multiplet);

7,49-7,55 (3 H, multiplet);

7,62 (1 H, singlet);

7,67 (1 H, dublet dubletů, J= 7,7 Hz, 7,8 Hz);

18.10.00

7,97-8,04 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 206 °C.

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -117,6 (c= 0,5, kyselina octová).

Příklad 134

Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]-*p*-tolylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu (sloučenina č. 2-3164)

(134a) *N*-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethyl]-*N*-[(3-nitrofenyl)-*p*-tolylmethyl]amin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1a), byla provedena reakce 3-nitrofenyl-*p*-tolylketonu (1,0 g), (*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylaminu (1,06 g), triethylaminu (2,60 ml), chloridu titaničitého (0,55 ml), kyanohydroboritanu sodného (1,10 g) a kyseliny octové (0,36 ml), čímž bylo získáno 1,60 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,51 a 1,52 (celkem 3 H, dublet každý, J= 6,6 Hz a 6,8 Hz);

2,31 a 2,35 (celkem 3 H, singlet každý);

4,52 a 4,57 (celkem 1 H, kvartet každý, J= 6,7 Hz a 6,6 Hz);

4,74 a 4,79 (celkem 1 H, singlet každý);

7,09 a 7,19 (4 H, multiplet);

7,33-8,09 (10 H, multiplet);

8,25 a 8,30 (1 H, multiplet).

(134b) 3-{*p*-tolyl[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}-fenylamin

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (1b), byla provedena reakce *N*-[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethyl]-*N*-[(3-nitro-

18.10.00

fenyl)-*p*-tolylmethyl]aminu (1,51 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (a) tohoto příkladu), hexahydrátu chloridu nikelnatého (2,08 g) a tetrahydroboritanu sodného (607 mg), čímž bylo po čištění získáno 1,40 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutého oleje.

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,47 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

2,30 a 2,33 (celkem 3 H, singlet každý);

4,53 a 4,61 (1 H, multiplet);

4,60 a 4,61 (celkem 1 H, singlet každý);

6,50-6,72 (3 H, multiplet);

7,03-7,10 (3 H, multiplet);

7,15 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);

7,22 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);

7,35-7,51 (3 H, multiplet);

7,69 (1 H, dublet dubletů, J= 4,3 Hz, 6,2 Hz);

7,76 (1 H, dublet, J= 8,2 Hz);

7,86 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);

7,90-7,95 (1 H, multiplet).

(134c) 3-*terc*-butoxy-4-(3-{*p*-tolyl[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (66c), byla provedena reakce 3-{*p*-tolyl[(*R*)-1-(naftalen-1-yl)ethylamino]-methyl}fenylaminu (1,40 g) (připraveného postupem popsaným v kroku (b) tohoto příkladu) a 4-*terc*-butoxy-3-methoxy-3--cyklobuten-1,2-dionu (1,06 g) a po čištění bylo získáno 780 mg izomeru A a 790 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu v obou případech ve formě žluté pěnovité pevné látky.

Izomer A

Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:

1,50 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);

1,57 (9 H, singlet);

2,31 (3 H, singlet);

18.10.00

4,56 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,68 (1 H, singlet);
7,00-7,52 (11 H, multiplet);
7,66 (1 H, dublet, J= 7,1 Hz);
7,77 (1 H, dublet, J= 8,4 Hz);
7,82-7,88 (2 H, multiplet).

Izomer B
Spektrum nukleární magnetické rezonance ($CDCl_3$) δ ppm:
1,49 (3 H, dublet, J= 6,7 Hz);
1,60 (9 H, singlet);
2,34 (3 H, singlet);
4,55 (1 H, kvartet, J= 6,6 Hz);
4,69 (1 H, singlet);
7,07-7,27 (8 H, multiplet);
7,37-7,50 (3 H, multiplet);
7,68 (1 H, dublet, J= 7,1 Hz);
7,75 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,86 (1 H, dublet, J= 8,0 Hz);
7,92 (1 H, dublet, J= 8,5 Hz).

(134d) Hydrochlorid 3-hydroxy-4-(3-{*p*-tolyl[(*R*)-1--(naftalen-1-ylethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2--dionu

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem A 3-*terc*-butoxy-4-(3-{*p*-tolyl[(*R*)--1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (400 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 343 mg izomeru A sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer A
Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,80 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
2,31 (3 H, singlet);

18.10.00

5,16 (1 H, široký);
5,23 (1 H, široký);
7,08 (1 H, dublet, J= 7,7 Hz);
7,22-7,35 (6 H, multiplet);
7,40 (1 H, singlet);
7,46-7,53 (3 H, multiplet);
7,67 (1 H, triplet, J= 7,7 Hz);
7,95-8,03 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 203 °C (rozkl.).

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -84,2 (c= 0,5, kyselina octová).

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu (63b), byla provedena reakce s izomerem B 3-*terc*-butoxy-4-(3-{*p*-tolyl[(*R*)--1-(naftalen-1-yl)-ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten--1,2-dionu (300 mg) (připraveného postupem popsaným v kroku (c) tohoto příkladu), čímž bylo získáno 218 mg izomeru B sloučeniny uvedené v titulu ve formě světle žluté pevné látky.

Izomer B

Spektrum nukleární magnetické rezonance (DMSO-d_6) δ ppm:
1,81 (3 H, dublet, J= 6,6 Hz);
2,28 (3 H, singlet);
5,05 (1 H, široký);
5,31 (1 H, singlet)
7,15 (1 H, dublet, J= 8,1 Hz);
7,29-7,47 (7 H, multiplet);
7,52 (1 H, dublet dubletů, J= 7,7 Hz, 7,9 Hz);
7,61 (1 H, singlet);
7,67 (1 H, dublet dubletů, J= 7,7 Hz, 7,8 Hz);
7,98-8,02 (3 H, multiplet).

Teplota tání: 210 °C až 215 °C.

18.10.00

Optická otáčivost $[\alpha]_D$ = -96,0 (c= 0,54, kyselina octová).

Příklad 135

3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylamino]fenylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3508)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu 55, byla provedena reakce 3-nitrobenzofenonu a (*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylaminu a po čištění byla získána sloučenina uvedená v titulu.

Příklad 136

3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylamino]-*p*-tolylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3511)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu 55, byla provedena reakce 3-nitrofenyl-*p*-tolylketonu a (*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylaminu a po čištění byla získána sloučenina uvedená v titulu.

Příklad 137

3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3509)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu 55, byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-fluorfenylketonu a (*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylaminu a po čištění byla získána sloučenina uvedená v titulu.

Příklad 138

3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylamino]-(4-chlorfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3510)

18.10.00

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu 55, byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-chlorfenylketonu a (*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylaminu a po čištění byla získána sloučenina uvedená v titulu.

Příklad 139

3-hydroxy-4-(3-{[(*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dion (sloučenina č. 2-3512)

Stejným způsobem, který byl popsán v příkladu 55, byla provedena reakce 3-nitrofenyl-4-methoxyfenylketonu a (*R*)-1-(2,3-difluorfenyl)ethylaminu a po čištění byla získána sloučenina uvedená v titulu.

Testovací příklad 1

Měření inhibiční aktivity proti přenašeči žlučových kyselin *in vitro*

1) Vložení cDNA lidského přenašeče žlučových kyselin do lidského expresního vektoru

cDNA lidského přenašeče žlučových kyselin (Gene Bank přístupové číslo U10417, dále zkracovaného jako „hIBAT"), byla amplifikována pomocí PCR za použití knihovny cDNA lidské ledviny („Marathon-Ready"™, Clontech Laboratories) jako templátu. Jako posměrný oligonukleotidový primer byl použit 5'-AACGTTGCTTAACTCAACCAGC-3' (odpovídající zbytkům 512-533 hIBAT cDNA: sekvence identifikační číslo 1), zatímco jako protisměrný oligonukleotidový primer byl použit 5'-CTCGTCTGTTTTGTCCACTTGA-3' (odpovídající zbytkům 1649-1670 hIBAT cDNA: sekvence identifikační číslo 2).

Produkt PCR reakce byl podroben elektroforéze na agarosovém gelu a cílová cDNA byla odebrána z jediného pásu výsledného gelu odpovídajícího 1159 bázím. Tato cDNA byla vložena do lidského expresního vektoru pomoci „Eucaryotic TA Cloning Kit" (™; produkt firmy Invitrogen Corp.).

18.10.00

2) Konstrukce buněk exprimujících lidský přenašeč žlučových kyselin

hIBAT expresní vektor získaný v bodě 1) tohoto příkladu nese značku G418 rezistence. Vektory získané v bodě 1) tohoto příkladu byly transfekovány do buněk Caco-2 (ATCC přístupové číslo HTB-37, buněčná linie odvozená z lidského nádoru střeva) pomocí lipidového činidla („LIPOFECTAMINE PLUS", ™; Gibco BRL). Výsledné buňky byly pěstovány v přítomnosti antibiotika G418 („Geneticin", ™; Gibco, BRL), aby byly vybrány buňky, které mají rezistenci proti G418 a které díky tomu stabilně exprimují cílový vektor.

3) Měření inhibiční aktivity proti přenašeči žlučových kyselin

Caco-2 buňky exprimující hIBAT získané v bodu 2) tohoto příkladu byly pěstovány sedm dnů v mikrototrační destičce s 96 jamkami potažené kolagenem („Viewplate", ™; produkt firmy Packard Instrument Company), kdy každá jamka obsahovala 200 µl buněčné kultury Caco-2 buněk exprimujících hIBAT o obsahu 4 x 10^4 buněk/ml. Po uvedené době bylo do každé jamky přidáno buď vybrané množství testovaného vzorku (sloučenina z příkladu 2) nebo nebylo přidáno nic (kontrola) a dále bylo do každé jamky přidáno 0,1 µCi radioaktivní taurocholové kyseliny ([^{3}H]-taurocholová kyselina: NEN Corp). Destička byla dále inkubována při teplotě 37 °C po dobu 1 hodiny pod atmosférou 5 % CO_2, aby se umožnilo přenesení radioaktivní kyseliny taurocholové do buněk pomocí přenašeče žlučových kyselin.

Po inkubaci byly buňky pětkrát promyty ledově vychlazeným PBS (fosfátem pufrovaný fyziologický roztok) obsahujícím 0,2 % hmotnostních hovězího serum albuminu a 1 mM neradioaktivní kyselinu taurocholovou . Destička pak byla ponechána stát přes noc, aby uschla, a pak bylo do každé jamky přidáno 250 µl tekutého scintilačního koktailu („Microscint 20", ™; produkt

18.10.00

firmy Packard Instrumetn Company). Radioaktivita byla měřena pomocí „Top Count" (Packard) scintilačního čítače pro tekutiny.

Měřením radioaktivity kontroly (žádná testovaná sloučenina) a porovnáním této hodnoty s radioaktivitou naměřenou u buněk vystavených testované sloučenině v různých, předem stanoveným koncentracích, je možné stanovit procenta inhibice (%) a získat hodnotu IC_{50} pro testovanou sloučeninu proti aktivitě přenašeče žlučových kyselin v ileu. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7

Sloučenina z příkladu č.	IC_{50} (µg/ml)
2 (izomer B)	5,5

Jak je vidět z uvedených výsledků, sloučenina podle předkládaného vynálezu vykazuje vynikající inhibiční aktivitu proti přenašeči žlučových kyselin v ileu.

Testovací příklad 2

Měření inhibiční aktivity proti přenašeči žlučových kyselin *in vivo*

Pro test byly použiti samci zlatých křečků. Křečci byly chováni v klecích a potrava i voda jim byly dodávány v neomezeném množství. Testovaná sloučenina byla orálně podávána žaludeční sondou (100 mg/10 ml/kg) jako suspenze v 0,5% roztoku karboxymethylcelulosy ve vodě (vyjádřeno jako hmotnostní procenta vztažená na objem). Každému křečkovi bylo 1,5 hodiny po podání testované sloučeniny orálně podáno 1 µCi [^{3}H]-taurocholové kyseliny (2 µCi/mol) ve fyziologickém roztoku. Dvacet čtyři hodin po orálním podání [^{3}H]-taurocholové kyseliny byl každý z křečků usmrcen a žluč ze žlučníku byla odebrána. Pak byla stanovena celková radioaktivita ve žluči ze žlučníku a porovnána se skupinou, které bylo podáváno vehikulum.

18.10.00

Procenta inhibice (%), byla stanovena podle následujícího vzorce:

Procenta inhibice = 100 - (radioaktivita u léčené skupiny) / (radioaktivita u kontrolní skupiny) x 100

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8

Sloučenina z příkladu č.	Procenta inhibice (%)
2 (izomer B)	61,87
64(e)	80,0

Z uvedený výsledků je vidět, že sloučeniny podle předkládaného vynálezu vykazují vynikající inhibiční aktivitu proti přenašeči žlučových kyselin v ileu u křečků.

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou průmyslově využitelné pro výrobu léčiv.

Seznam sekvencí

<110> Sankyo Co., Ltd

<120> Deriváty cyklobutenu

<130> 99124SC

<140>
<141>

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 1
aacgttgctt aactcaacca gc 22

<210> 1
<211> 22
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

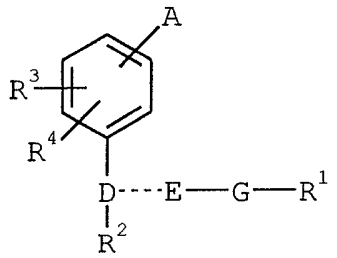
<400> 2
ctcgtctgtt ttgtccactt ga 22

18.10.00

PV 2000-2677

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučeniny obecného vzorce (I):



(I)

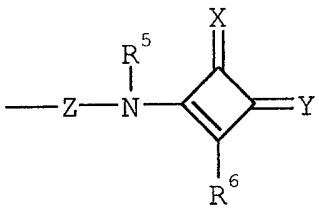
kde:

R^1 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, cykloalkyl, substituovaný alespoň jedním ze substituentů α a β definovaných dále, aryl substituovaný alespoň jedním ze substituentů α a β definovaných dále nebo heterocyklus substituovaný alespoň jedním ze substituentů α a β definovaných dále;

R^2 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, cykloalkyl, substituovaný alespoň jedním ze substituentů α definovaných dále, aryl substituovaný alespoň jedním ze substituentů α definovaných dále nebo heterocyklus substituovaný alespoň jedním ze substituentů α definovaných dále;

R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé z nich představuje vodík nebo jeden ze substituentů α definovaných dále;

A představuje skupinu obecného vzorce A-1:



(A-1)

kde:

R^5 představuje vodík, hydroxyl nebo nižší alkoxyl,

R^6 představuje hydroxyl, nižší alkoxyl, nižší alkylsulfanyl nebo amin,

19.10.00

X a Y jsou stejné nebo různé a každé z nich představuje atom kyslíku nebo atom síry; a

Z představuje jednoduchou vazbu mezi atomem dusíku a benzenovým cyklem, uvedeným v obecném vzorci I, nebo alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku,

G představuje jednoduchou vazbu, alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku nebo alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku a substituovaný alespoň jedním ze substituentů γ definovaných dále;

přerušovaná čára představuje jednoduchou nebo dvojnou vazbu;

pokud přerušovaná čára představuje dvojnou vazbu pak

D představuje atom uhlíku; a

E představuje skupinu =N-O-;

pokud přerušovaná čára představuje jednoduchou vazbu pak

D představuje skupinu CH nebo atom dusíku; a

E představuje atom kyslíku, atom síry, skupinu -N-H- nebo skupinu -CO-;

substituenty α jsou vybrány ze skupiny sestávající z atomů halogenů, hydroxylů, kyanoskupin, nitroskupin, nižších alkylů, nižších haloalkylů, nižších alkoxylů, nižších alkylsulfanylů, aminoskupin, nižších monoalkylaminoskupin a di(nižší alkyl)aminoskupin;

substituenty β jsou vybrány z karboxylů, nižších alkoxykarbonylů, karbamoylů, nižších monoalkylkarbamoylů, di(nižší alkyl)karbamoylů, nitroskupin, cykloalkylů, arylů, aryloxylů, aralkyloxylů, arylsulfanylů a cykloalkylů, arylů, aralkyloxylů a arylsulfanylů, kdy je každý substituován alespoň jedním ze substituentů α, které již byly definovány výše;

substituenty γ jsou vybrány z hydroxylů, oxoskupin, cykloalkylů, arylů, heterocyklů, cykloalkylů substituovaných alespoň jedním ze substituentů α a β, které již byly definovány výše, arylů substituovaných alespoň jedním ze

substituentů α a β, které již byly definovány výše a heterocyklů substituovaných alespoň jedním ze substituentů α a β, které již byly definovány výše;

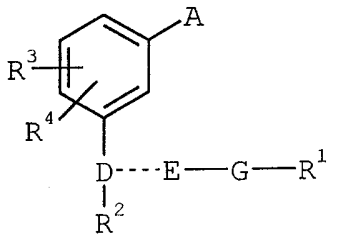
cykloalkyly s výhodou sestávají ze 3 až 10 atomů uhlíku v cyklu a případně jsou kondenzovány s arylem definovaným dále;

aryly jsou s výhodou aromatické karbocyklické skupiny sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku v cyklu;

heterocykly s výhodou sestávají z 5 až 7 atomů v cyklu z nichž 1 až 3 jsou atomy síry a/nebo kyslíku a/nebo dusíku a případně jsou přikondenzovány k arylu, který již byl definován výše;

a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery nebo jiné deriváty.

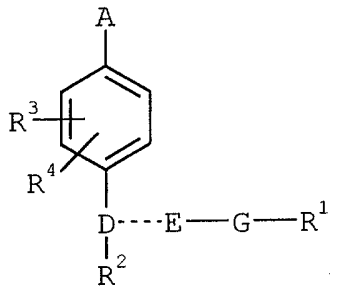
2. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce (Ia):



(Ia)

kde R^1, R^2, R^3, R^4, A, D, E a G odpovídají definicím, které byly uvedeny v nároku 1.

3. Sloučeniny podle nároku 1, obecného vzorce (Ib):



(Ib)

kde R^1, R^2, R^3, R^4, A, D, E a G odpovídají definicím, které byly uvedeny v nároku 1.

4. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, ve kterých Z představuje jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu sestávající z 1 nebo 2 atomů uhlíku.

5. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, ve kterých R^5 představuje vodík nebo nižší alkyl.

6. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, ve kterých R^6 představuje hydroxyl nebo amin.

7. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, ve kterých X a Y jsou atomy kyslíku.

8. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, ve kterých D představuje skupinu CH nebo atom dusíku.

9. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, ve kterých E představuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu -NH-.

10. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, ve kterých G představuje substituovaný nebo nesubstituovaný alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku.

11. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 10, ve kterých R^1 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice byla uvedena v nároku 1, nebo heterocyklus substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice byla uvedena v nároku 1.

12. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, ve kterých R^2 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α, jejichž definice byla uvedena v nároku 1, nebo heterocyklus substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α, jejichž definice byla uvedena v nároku 1.

13. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, ve kterých R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé z nich představuje vodík, hydroxyl, halogen, nižší alkoxyl, amin nebo di(nižší alkyl)amin.

14. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých:

Z představuje jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu sestávající z 1 nebo 2 atomů uhlíku;

R^5 představuje vodík nebo nižší alkyl;

R^6 představuje hydroxyl nebo amin;

X a Y představují atomy kyslíku;

D představuje skupinu CH nebo atom dusíku;

E představuje atom kyslíku, atom síry nebo skupinu -NH-;

G představuje substituovaný nebo nesubstituovaný alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku;

R^1 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice byla uvedena v nároku 1, nebo heterocyklus substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice byla uvedena v nároku 1;

R^2 představuje cykloalkyl, aryl, heterocyklus, aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α, jejichž definice byla uvedena v nároku 1, nebo heterocyklus substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α, jejichž definice byla uvedena v nároku 1; a

R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé z nich představuje vodík, hydroxyl, halogen, nižší alkoxyl, amin nebo di(nižší alkyl)amin.

15. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, ve kterých Z představuje jednoduchou vazbu nebo methylen.

16. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 15, ve kterých R^5 představuje vodík nebo methyl.

17. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, 15 a 16, ve kterých R^6 představuje hydroxyl, amin nebo hydroxyamin.

18. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 15 až 17, ve kterých D představuje skupinu CH.

19. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 15 až 18, ve kterých E představuje skupinu -NH-.

20. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 15 až 19, ve kterých G představuje substituovaný nebo

nesubstituovaný alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku, kdy tento substituent je hydroxyl, oxo skupina, aryl nebo aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α, jejichž definice byla uvedena v nároku 1.

21. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 15 až 20, ve kterých R^1 představuje aryl, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu, aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice byla uvedena v nároku 1, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice byla uvedena v nároku 1 a který je případně přikondenzován k benzenu.

22. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 15 až 21, ve kterých R^2 představuje aryl, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu, nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně kondenzovaný s arylem substituovaným 1 až 3 substituenty nebo s benzenem, přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl.

23. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 15 až 22, ve kterých R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé z nich představuje vodík, hydroxyl nebo nižší alkoxyl.

24. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých:

Z představuje jednoduchou vazbu nebo methylenovou skupinu;

R^5 představuje vodík nebo methyl;

R^6 představuje hydroxyl nebo amin nebo hydroxyamin;

X a Y jsou atomy kyslíku;

D představuje skupinu CH;

E představuje skupinu -NH-;

G představuje substituovaný nebo nesubstituovaný alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž substituent je hydroxyl, oxo skupina, aryl nebo aryl substituovaný 1 až 3

substituenty vybranými ze substituentů α jejichž definice byla uvedena v nároku 1;

R^1 představuje aryl, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu, aryl substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice byla uvedena v nároku 1, nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze substituentů α a β, jejichž definice byla uvedena v nároku 1 a který je případně přikondenzován k benzenu;

R^2 představuje aryl, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu, nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k arylu substituovanému 1 až 3 substituenty nebo k benzenu, přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl; a

R^3 a R^4 jsou stejné nebo různé a každé z nich představuje vodík, hydroxyl nebo nižší alkoxyl.

25. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, ve kterých Z představuje jednoduchou vazbu.

26. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 25, ve kterých R^5 představuje vodík.

27. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 25 a 26, ve kterých R^6 představuje hydroxyl.

28. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 25 až 27, ve kterých G představuje alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku.

29. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 25 až 28, ve kterých R^1 představuje aryl, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je substituovaný arylem substituovaným 1 až 3 substituenty a který je případně přikondenzovaný k benzenu,

přičemž tento substituent je vybraný ze substituentů α jejichž definice byla uvedena v nároku 1, nitroskupin, cykloalkylů, arylů, aryloxylů, aralkyloxylů, arylsulfanylů a cykloalkyl, aryl, aryloxyl, aralkyloxyl a arylsulfanyl je každý substituován 1 až 3 substituenty α jejichž definice již byla uvedena v nároku 1.

30. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 25 až 29, ve kterých R^2 představuje aryl, thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyridyl; thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl nebo pyridyl kondenzovaný s benzenem nebo arylem, který je substituovaný substituentem, přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl.

31. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 25 až 30, ve kterých R^3 a R^4 každé představuje vodík.

32. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých:

Z představuje jednoduchou vazbu;

R^5 představuje vodík;

R^6 představuje hydroxyl;

X a Y představují atomy kyslíku;

D představuje skupinu CH;

E představuje skupinu -NH-;

G představuje alkylen sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku;

R^1 představuje aryl, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je substituovaný arylem substituovaným 1 až 3 substituenty a který je případně přikondenzovaný k benzenu, přičemž tento substituent je vybraný ze substituentů α jejichž definice byla uvedena v nároku 1, nitroskupin, cykloalkylů, arylů, aryloxylů, aralkyloxylů, arylsulfanylů a cykloalkyl, aryl, aryloxyl, aralkyloxyl a arylsulfanyl je každý substituován 1 až 3 substituenty α jejichž definice již byla uvedena v nároku 1;

R^2 představuje aryl, thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyridyl; thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl nebo pyridyl kondenzovaný s benzenem nebo arylem, který je substituovaný substituentem, přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl; a

R^3 a R^4 každé představuje vodík.

33. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, ve kterých R^6 představuje hydroxyl.

34. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 33, ve kterých G představuje alkylen sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku.

35. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, 33 a 34, ve kterých R^1 představuje aryl, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je substituovaný arylem substituovaným 1 až 3 substituenty a který je případně přikondenzován k benzenu, přičemž tento substituent je vybrán z halogenů, hydroxylů, nižších alkylů, nižších halogenalkylů, nižších alkoxylů, nitroskupin, cykloalkylů, arylů, aryloxylů a arylsulfanylů.

36. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 33 až 35, ve kterých R^2 představuje aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku, 2-thienyl, 4-pyridyl nebo aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku substituovaný substituentem, přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl.

37. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých:

Z představuje jednoduchou vazbu;

R^5 představuje vodík;

R^6 představuje hydroxyl;

X a Y představují atomy kyslíku;

D představuje skupinu CH;

E představuje skupinu -NH-;

G představuje alkylen sestávající z 1 až 4 atomů uhlíku;

R^1 představuje aryl, 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je případně přikondenzován k benzenu nebo 5- nebo 6- členný aromatický heterocyklus, který je substituovaný arylem substituovaným 1 až 3 substituenty a který je případně přikondenzovaný k benzenu, přičemž tento substituent je vybraný z halogenů, hydroxylů, nižších alkylů, nižších halogenalkylů, nižších alkoxylů, nitroskupin, cykloalkylů, arylů, aryloxylů a arylsulfanylů;

R^2 představuje aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku, 2-thienyl, 4-pyridyl nebo aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku substituovaný substituentem, přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl; a

R^3 a R^4 každé představuje vodík.

38. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, ve kterých G představuje methylen, methylmethylen nebo ethylmethylen.

39. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3 a 38, ve kterých R^1 představuje aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku, thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyridyl; thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl nebo pyridyl kondenzovaný s benzenem nebo aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku, který je substituovaný 1 až 3 substituenty, přičemž tento substituent je vybrán z halogenů, hydroxylů, nižších alkylů, nižších halogenalkylů, nižších alkoxylů a nitroskupin.

40. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, 38 a 39, ve kterých R^2 představuje fenyl nebo fenyl substituovaný substituentem, přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl.

41. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých:

Z představuje jednoduchou vazbu;

R^5 představuje vodík;

R^6 představuje hydroxyl;

X a Y jsou atomy kyslíku;

D představuje skupinu CH;

E představuje skupinu -NH-;

G představuje methylen, methylmethylen nebo ethylmethylen;

R^1 představuje aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku, thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, pyridyl; thienyl, furyl, pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl nebo pyridyl kondenzovaný s benzenem nebo aryl sestávající ze 6 až 10 atomů uhlíku, který je substituovaný 1 až 3 substituenty, přičemž tento substituent je vybrán z halogenů, hydroxylů, nižších alkylů, nižších halogenalkylů, nižších alkoxylů a nitroskupin;

R^2 představuje fenyl nebo fenyl substituovaný substituentem, přičemž tento substituent je halogen, hydroxyl, nižší alkyl, nižší halogenalkyl nebo nižší alkoxyl; a

R^3 a R^4 každé z nich představuje vodík.

42. Sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, ve kterých G představuje methylmethylen.

43. Sloučeniny podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, ve kterých R^1 představuje fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 3-methylfenyl, 4-methylfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3,4,5-trifluorfenyl, thienyl nebo pyridyl.

44. Sloučeniny podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, ve kterých R^2 představuje fenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-methylfenyl nebo 4-methoxyfenyl.

45. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých:

Z představuje jednoduchou vazbu;

R^5 představuje vodík;

R^6 představuje hydroxyl;

X a Y jsou atomy kyslíku;

D představuje skupinu CH;

E představuje skupinu -NH-;

G představuje methylmethylen;

R^1 představuje fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, 3-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 3-hydroxyfenyl, 4-hydroxyfenyl, 3-methylfenyl, 4-methylfenyl, 3,4-dimethylfenyl, 3-methoxyfenyl, 4-methoxyfenyl, 3,4-dimethoxyfenyl, 3,4,5-trimethoxyfenyl, 3,4,5-trifluorfenyl, thienyl nebo pyridyl;

R^2 představuje fenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-methylfenyl nebo 4-methoxyfenyl; a

R^3 a R^4 každé z nich představuje vodík.

46. Sloučeniny podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, ve kterých R^1 představuje fenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 1-naftyl, 2-thienyl nebo 4-pyridyl.

47. Sloučeniny podle nároku 1, ve kterých:

Z představuje jednoduchou vazbu;

R^5 představuje vodík;

R^6 představuje hydroxyl;

X a Y jsou atomy kyslíku;

D představuje skupinu CH;

E představuje skupinu -NH-;

G představuje methylmethylen;

R^1 představuje fenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3,4-difluorfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 1-naftyl, 2-thienyl nebo 4-pyridyl;

R^2 představuje fenyl, 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-methylfenyl nebo 4-methoxyfenyl; a

R^3 a R^4 každé z nich představuje vodík.

48. Sloučeniny podle nároku 1 vybrané z:

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-{3-[(4-fluorfenyl)-(1-fenylethylamino)methyl]-fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-{3-[(4-methoxyfenyl)-(1-fenylethylamino)methyl]-fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-{3-[4-pyridyl-(1-fenylethylamino)methyl]fenylamino}-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-(3-{4-pyridyl-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-(3-{fenyl-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(4-pyridyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-amino-4-(3-{(4-methoxyfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu;

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, esterů nebo jiných derivátů.

49. Sloučeniny podle nároku 1 vybrané z:

4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-(4-fluorfenyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-(3-{[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]-(4-methoxyfenyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

4-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

4-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

4-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-(3-{[1-(3,4-difluorfenylamino)ethylamino]-(*p*-tolyl)-methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]-(4-methylfenyl)-methyl}fenylamino)-3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-hydroxy-4-(3-{[4-methoxyfenyl)-[1-(naftalen-1-yl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-fenylethylamino]methyl}fenyl-amino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

hydrochloridu 3-(3-{[4-(*p*-tolyl)-[1-(3-fluorfenyl)ethyl-amino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionuu,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(3-fluorfenyl)ethylamino]fenylmethyl}-fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,4-difluorfenyl)ethylamino]fenyl-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(3,5-difluorfenyl)ethylamino]fenyl-methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-(3-{(4-chlorfenyl)-[1-naftalen-1-yl)ethylamino]methyl}-fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-(3-{(4-fluorfenyl)-[1-fenylethylamino]methyl}fenylamino)-4-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(1-naftyl)ethylamino]fenylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu,

3-hydroxy-4-(3-{[1-(1-naftyl)ethylamino]-*p*-tolylmethyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu a

3-hydroxy-4-(3-{[1-fenylethylamino](4-methoxyfenyl)methyl}fenylamino)-3-cyklobuten-1,2-dionu;

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, esterů nebo jiných derivátů.

50. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z předcházejících nároků pro výrobu léku pro inhibici přenašeče žlučových kyselin v ileu.

51. Použití sloučeniny podle nároku 50 pro léčení nebo prevenci hypercholesterolaemie.