

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31.08.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.09.1999**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19943635**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/08469**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/19780**

(21) Číslo dokumentu:

2002 -918

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 229/00

(71) Přihlašovatel:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Původce:

Alonso-Alija Cristina, Haan, DE;
Heil Markus, Leichlingen, DE;
Flubacher Dietmar, Breisach, DE;
Naab Paul, Wuppertal, DE;
Pernerstorfer Josef, Wuppertal, DE;
Stasch Johannes-Peter, Solingen, DE;
Wunder Frank, Wuppertal, DE;
Dembowsky Klaus, Boston, MA, US;
Perzborn Elisabeth, Wuppertal, DE;
Stahl Elke, Bergisch Gladbach, DE;

(74) Zástupce:

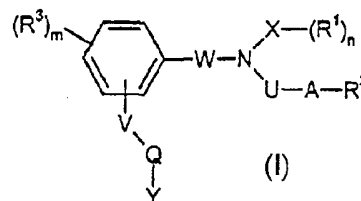
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty aminodikarboxylové kyseliny s
farmaceutickými vlastnostmi, způsob jejich
výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich
použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká derivátů aminodikarboxylové kyseliny obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty významy uvedené v popisné části, s farmaceutickými vlastnostmi, které stimulují rozpustné guanylátcyklázy novým mechanismem účinku, probíhajícím bez účasti hemové skupiny enzymu, způsobu jejich výroby, léčiv tyto látky obsahujících a jejich použití v léčivech, obzvláště jako léčiv pro ošetření onemocnění srdečního krevního oběhu.



Číslo Národního ústavu
pro výzkum
léčivých látek
8220 (M) Praha 2, Našepet

**Deriváty aminodikarboxylové kyseliny s farmaceutickými
vlastnostmi, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky
obsahující a jejich použití**

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů aminodikarboxylové kyseliny s farmaceutickými vlastnostmi, které stimulují rozpustné guanylátcyklázy novým mechanismem účinku, probíhajícím bez účasti hemové skupiny enzymu, způsobu jejich výroby, léčiv tyto látky obsahujících a jejich použití v léčivech, obzvláště jako léčiv pro ošetření onemocnění srdečního krevního oběhu.

Dosavadní stav techniky

Jedním z nejdůležitějších buněčných přenosových systémů v buňkách savců je cyklický guanosinmonofosfát (cGMP). Společně s oxidem dusnatým (NO), který se uvolňuje z endotelu a přenáší hormonální a mechanické signály, tvoří systém NO/cGMP. Guanylátcyklázy katalyzují biosyntesu cGMP z guanosintrifosfátu (GTP). Dosud známí zástupci této třídy se dají rozdělit jak podle strukturních znaků, tak také podle druhu ligandů na dvě skupiny : partikulární, natriuretickými peptidy stimulovatelné guanylátcyklázy a rozpustné, pomocí NO stimulovatelné guanylátcyklázy. Rozpustné guanylátcyklázy sestávají ze dvou podjednotek a obsahují vysoce pravděpodobně hem pro heterodimer, který je částí regulačního centra. Tento má centrální význam pro aktivační mechanismus. NO se může vázat na atom železa hemu a tak se

může aktivita enzymu významně zvýšit. Preparáty bez hemu se naproti tomu nedají pomocí NO stimulovat. Také oxid uhelnatý je schopen navázání na centrální atom železa hemu, přičemž stimulace pomocí CO je podstatně nižší, než stimulace pomocí NO .

Tvorbou cGMP a z toho vyplývající regulací fosfodiesteráz, iontových kanálů a proteinkináz hraje guanylátcykláza rozhodující roli při různých fyziologických procesech, obzvláště při relaxaci a proliferaci buněk hladkého svalstva, agregaci a adhesi krevních destiček a přenosu neuronálních signálů, jakož i při onemocněních, které jsou způsobeny poruchami výše uvedených pochodů. Za patofyziologických podmínek může být NO/cGMP-systém suprimován, což může vést například k vysokému krevnímu tlaku, aktivaci destiček, zvýšené proliferaci buněk, endoteliální dysfunkci, aterosklerose, angině pectoris, srdeční insuficienci, trombóze, případům mrtvice a infarktu myokardu.

Pro ovlivnění cGMP-signální cesty v organismech zaměřená NO-nezávislá možnost ošetření takovýchto onemocnění je na základě očekávatelné vysoké účinnosti a nepatrných vedlejších účinků diskutovatelnou otázkou.

Pro terapeutickou stimulaci rozpustné guanylátcyklázy byly dosud používány výhradně sloučeniny, jako jsou organické nitráty, jejichž účinek je založen na NO. Tento se tvoří biokonverzí a aktivuje guanylátcyklázu napadením na centrálním atomu železa hemu. Vedle vedlejších účinků patří k rozhodujícím nevýhodám tohoto způsobu ošetření vznik tolerance.

V posledních letech byly popsány látky, které stimulují rozpustné guanylátcyklázy přímo, to znamená bez předcho-

zího uvolňování NO , jako je například 3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu a kol., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch a kol., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), mastné kyseliny (Goldberg a kol., J. Biol. Chem. 252 (1997), 1279), difenyljodoniumhexafluorofosfát (Pettibone a kol., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), isoliquiritigenin (Yu a kol., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), jakož i různé substituované deriváty pyrazolu (WO 98/16223, WO 98/16507 a WO 98/23619).

Dosud známé stimulatory rozpustné guanylátcyklázy stimulují enzym buď přímo přes hemovou skupinu (oxid uhelnatý, oxid dusnatý nebo difenyljodoniumhexafluorofosfát) interakcí s centrálním železem hemové skupiny a z toho danou změnou konformace, vedoucí ke zvýšení enzymové aktivity (Gerzer a kol., FEBS Lett., 132 (1981), 71) , nebo přes na hemu závislý mechanismus, který je nezávislý na NO , ale vede k potenciaci stimulujícího účinku NO nebo CO (například YC-1 , Hoenicka a kol., J. Mol. Med. (1999) 14; nebo deriváty pyrazolu, popsané ve WO 98/16223, WO 98/16507 a WO 98/23619).

V literatuře hájený stimulující účinek isoliquiritigeninu a mastných kyselin, jako je například kyselina arachidonová, prostaglandinendoperoxidů a hydroperoxidů mastných kyselin, na rozpustné guanylátcyklázy nemohl být potvrzen (viz například Hoenicka a kol., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

Když se odstraní z rozpustné guanylátcyklázy hemová skupina, vykazuje enzym vždy ještě dokazatelnou katalytickou basální aktivitu, to znamená, že jako před tím tvoří cGMP. Zbylá katalytická basální aktivita enzymu bez hemu není

stimulovatelná žádným z výše uvedených známých stimulatorů.

Byla popsána stimulace rozpustné guanylátcyklázy bez hemu protoporfyrinem IX (Ignarro a kol., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Ovšem na protoporfyrin IX je možno pohlížet jako na mimik pro NO-hem-addukt a proto přidavek protoporfyrinu IX k rozpustné guanylátcykláze může vést ke tvorbě NO-stimulované hem-obsahující rozpustné guanylátcyklázy odpovídající struktury enzymu. Toto je také doloženo skutečností, že stimulující účinek protoporfyrinu IX je zvýšen výše popsaným NO-nezávislým, ale hem-závislým stimulatorem YC-1 (Mülsch a kol., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

Dosud tedy nebyly popsány žádné sloučeniny, které mohou stimulovat rozpustnou guanylátcyklázu nezávisle na v enzymu přítomné hem-skupině.

Úkolem předloženého vynálezu tedy je nalezení léčiva pro ošetření onemocnění srdečního oběhového systému nebo jiných onemocnění, léčitelných ovlivněním cGMP-signální cesty v organismech.

Podstata vynálezu

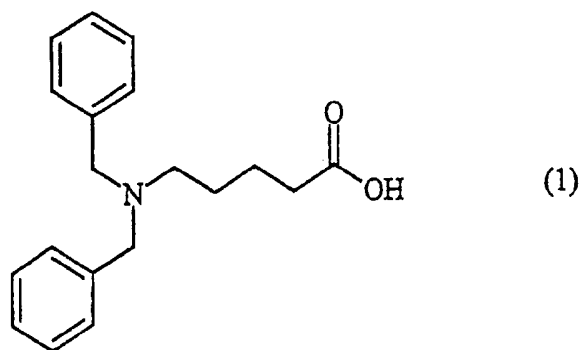
Výše uvedený úkol je vyřešen použitím sloučenin pro výrobu léčiv, které jsou schopné stimulovat rozpustné guanylátcyklázy také nezávisle na NO a na hem-skupině, nacházející se v enzymu.

Překvapivě bylo zjištěno, že existují sloučeniny, které mohou stimulovat rozpustnou guanylátcyklázu také ne-

závisle na hem-skupině, nacházející se v enzymu. Biologická aktivita těchto stimulatorů spočívá v úplně novém mechanismu stimulace rozpustné guanylátcyklázy. Na rozdíl od výše popsaných, ze stavu techniky jako stimulatory rozpustné guanylátcyklázy známých sloučenin, jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu schopné stimulovat jak hem-obsahující, tak také hem-neobsahující formu rozpustné guanylátcyklázy. Stimulace enzymu probíhá u těchto nových stimulatorů tedy přes hem-nezávislou cestu, což je také doloženo tím, že nové stimulatory jednak nevykazují na hem obsahujícím enzymu žádný synergický účinek s NO a jednak se účinek těchto nových stimulatorů nedá blokovat hem-závislým inhibitorem rozpustné guanylátcyklázy 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)-chin-oxalin-1-onem (ODQ).

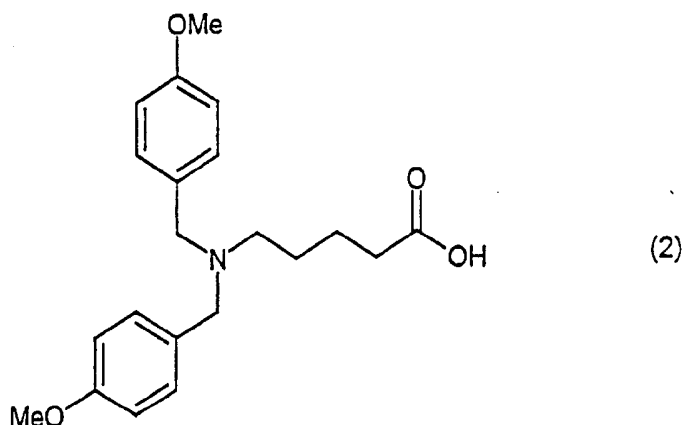
Toto představuje nové terapeutické použití pro ošetření onemocnění srdečního krevního oběhu a jiná onemocnění, léčitelná přes ovlivnění cGMP-signální cesty v organismech.

V EP-A-0 345 068 je mimo jiné popsána aminoalkankarboxylová kyselina vzorce 1



jako meziprodukt při syntese GABA-agonistů.

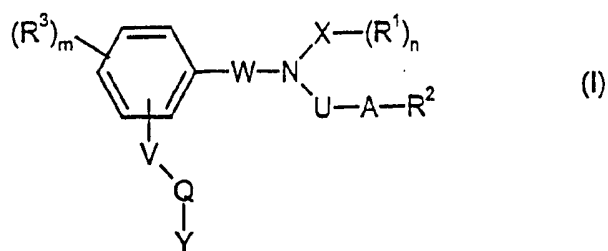
Ve WO 93/00359 je popsána aminoalkankarboxylová kyselina vzorce 2



jako intermediát při peptidové syntese, jakož i její použití jako účinné látky pro ošetření onemocnění centrálního nervového systému.

V žádném z obou těchto spisů však není popsáno, že by takovéto aminoalkankarboxylové kyseliny mohly způsobovat stimulující efekt na rozpustnou guanylátcyklázu, nezávislý na v enzymu se nacházející hem-skupině.

Podle výhodné formy provedení předloženého vynálezu se pro stimulaci rozpustné guanylátcyklázy, nezávislou na v enzymu se nacházející hem-skupině, použijí aminoalkankarboxylové kyseliny obecného vzorce I



ve kterém

V chybí nebo značí kyslíkový atom nebo skupinu NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 nebo S(O)_0 , přičemž

- R^4 značí nezávisle na dalším popřípadě přítomném zbytku R^4 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 18 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek může sám být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu nebo alkylovou nebo alkoxylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy a
- o značí číslo 0, 1 nebo 2 ,
- Q chybí nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou skupinu se vždy až 12 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu nebo více skupin ze skupiny zahrnující O, $S(O)_p$, NR^5 , CO, NR^5SO_2 nebo $CONR^5$ a mohou být substituované jednou nebo vícekrát atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, přičemž popřípadě dva libovolné atomy předcházejících řetězců mohou být navzájem spojené za tvorby tříčlenného až osmičlenného kruhu, přičemž
- R^5 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná atomem halogenu nebo alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy a

p značí číslo 0, 1 nebo 2 ,

Y značí vodíkový atom, skupinu NR^8R^9 , arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický nebo nasycený heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až se 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být také vázané přes dusík, přičemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem halohenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , $\text{NR}^7\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^7\text{CONR}^7\text{R}^{10}$ nebo $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R^7 značí nezávisle na popřípadě přítomném dalším zbytku R^7 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, arylalkylovou skupinu s 8 až 18 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce SO_2R^{13} , přičemž arylový zbytek může být sám jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou $NHCOR^7$, alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může obsahovat atom kyslíku nebo dusíku, přičemž

R^{13} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek může být sám jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou

alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které popřípadě mohou být dále substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou NHCOR^7 a alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, které mohou být vázané také přes dusík, které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 , CONR^7 , přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou, karbonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou

skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , $CONR^{15}R^{16}$ nebo $NR^{14}COR^{17}$, přičemž

R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce SO_2R^{18} , přičemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, skupinou $NHCOR^7$ nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, přičemž

R^{18} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou $NHCOR^7$ nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, a

R¹⁷ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou NHCOR⁷ nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

R³ značí vodíkový atom, atom halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo skupinu NR¹⁹R²⁰, přičemž

R¹⁹ a R²⁰ značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

- m značí celé číslo 1 až 4 ,
- W značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alken-diylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat skupinu ze skupiny zahrnující O, S(O)_q, NR²¹, CO nebo CONR²¹, nebo značí skupinu CO, NHCO nebo OCO , přičemž
- q značí číslo 0, 1 nebo 2 a
- R²¹ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- U značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- A značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, které mohou být popřípadě jednou až třikrát substi-tuované atomem halogenu, přímou nebo rozvětvenou al-kylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, halohenalkoxylo-vou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou NR²²R²³, přičemž
- R²² a R²³ značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu

s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, karbonylalkylovou nebo sulfonylalkylovou skupinu,

R^2 značí tetrazolylovou skupinu nebo skupinu COOR^{24} nebo $\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$, přičemž

R^{24} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a

R^{25} a R^{26} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo zbytek SO_2R^{27} , nebo R^{25} a R^{26} tvoří společně pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který může obsahovat dusík nebo kyslík, přičemž

R^{27} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek samotný může být jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, které

mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující O , $S(O)_r$, NR^{28} , CO , $CONR^{29}$ nebo arylovou nebo aryloxylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, přičemž popřípadě dva libovolné atomy výše uvedených řetězců jsou navzájem spojené alkylenovým řetězcem za tvorby tříčlenného až osmičlenného kruhu, přičemž

r značí číslo 0, 1 nebo 2 ,

R^{28} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a

R^{29} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

R^1 značí tetrazolylovou skupinu nebo skupinu $COOR^{30}$ nebo $CONR^{31}R^{32}$, přičemž

R^{30} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a

R^{31} a R^{32} značí mezávisle na sobě vodíkový atom,

přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinu vzorce SO_2R^{33} , přičemž

R^{33} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy,
přičemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

jakož i jejich stereoisomery a soli.

Výhodné jsou při tom sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

V chybí nebo značí kyslíkový atom nebo skupinu NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 nebo S(O)_0 , přičemž

R^4 značí nezávisle na dalším popřípadě přítomném zbytku R^4 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 18 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek může sám být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu

nebo alkylovou nebo alkoxylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy a

o značí číslo 0, 1 nebo 2 ,

Q chybí nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou skupinu se vždy až 12 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu nebo více skupin ze skupiny zahrnující O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ nebo CONR⁵ a mohou být substituované jednou nebo vícekrát atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, přičemž po případě dva libovolné atomy předcházejících řetězců mohou být navzájem spojené za tvorby tříčlenného až osmičlenného kruhu, přičemž

R⁵ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná atomem halogenu nebo alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy a

p značí číslo 0, 1 nebo 2 ,

Y značí vodíkový atom, skupinu NR⁸R⁹, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický nebo nasycený heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až se 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být také vázané přes dusík, přičemž cyklické zbytky mohou

být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem halohenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

- R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- R^7 značí nezávisle na popřípadě přítomném dalším zbytku R^7 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, arylalkylovou skupinu s 8 až 18 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až

8 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce SO_2R^{13} , přičemž arylový zbytek může být sám jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou NHCOR^7 , alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může obsahovat atom kyslíku nebo dusíku, přičemž

R^{13} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek může být sám jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které popřípadě mohou být dále substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou,

nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou NHCOR^7 a alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, které mohou být vázané také přes dusík,

které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 , CONR^7 , přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou, karbonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ nebo $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$, přičemž

R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce SO_2R^{18} , přičemž

R^{18} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, a

R^{17} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými

atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

- R^3 značí vodíkový atom, atom halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
- m značí celé číslo 1 až 4 ,
- W značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alken-dylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- U značí skupinu $-CH_2-$,
- A značí fenylovou skupinu nebo aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, které mohou být popřípadě jednou až třikrát substituované atomem halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
- R^2 značí skupinu $COOR^{24}$, přičemž
- R^{24} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,
- X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou al-

kendiylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující O, CO, CONR²⁹ nebo fenylovou nebo fenoxylvou skupinu, přičemž

R²⁸ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

R¹ značí skupinu COOR³⁰, přičemž

R³⁰ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy.

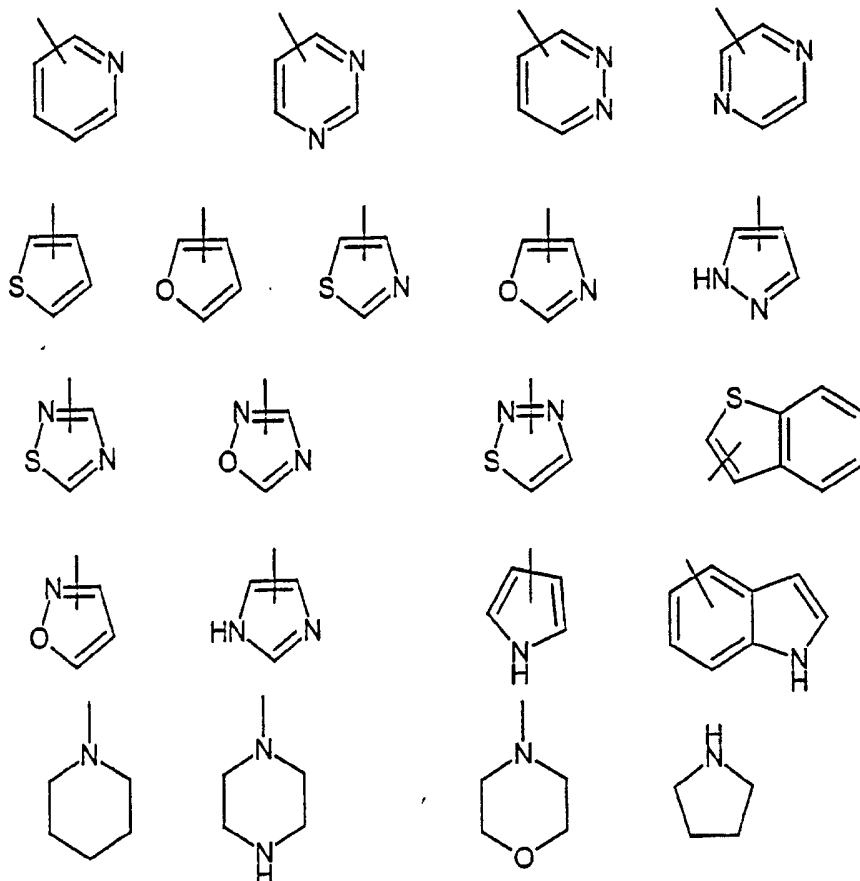
Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém

V chybí nebo značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu NR⁴,
přičemž

R⁴ značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

Q chybí nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,

Y značí vodíkový atom, skupinu NR^8R^9 , cyklohexylovou skupinu fenylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



které mohou být také vázané přes dusík, přičemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo

rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

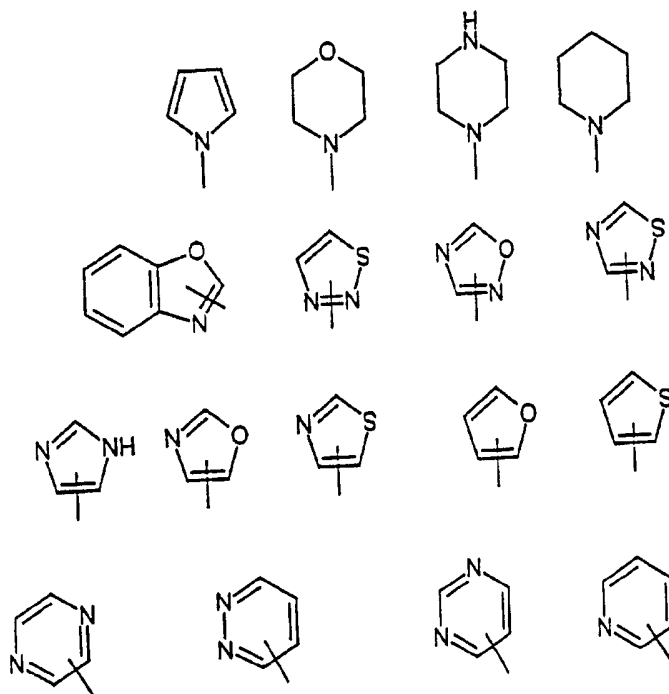
R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylový zbytek může být jednou až třikrát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou, nebo dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může být přerušen atomem kyslíku nebo dusíku a

R¹⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylový zbytek může být substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH₃, OCF₃, NR⁸R⁹ nebo NR¹⁴COR¹⁷, přičemž

- R¹⁴ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a
- R¹⁷ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupi-

nou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

R³ značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

m značí celé číslo 1 až 4 ,

W značí skupinu -CH₂- , -CH₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂- nebo -CH=CHCH₂- ,

U značí skupinu -CH₂- ,

A značí fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo thiazolylovou skupinu které mohou být popřípadě jednou až třikrát substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou,

R^2 značí skupinu $COOR^{24}$, přičemž

R^{24} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenylovou skupinu, fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo $CONR^{30}$, přičemž

R^{30} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

R^1 značí skupinu $COOR^{35}$, přičemž

R^{35} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy.

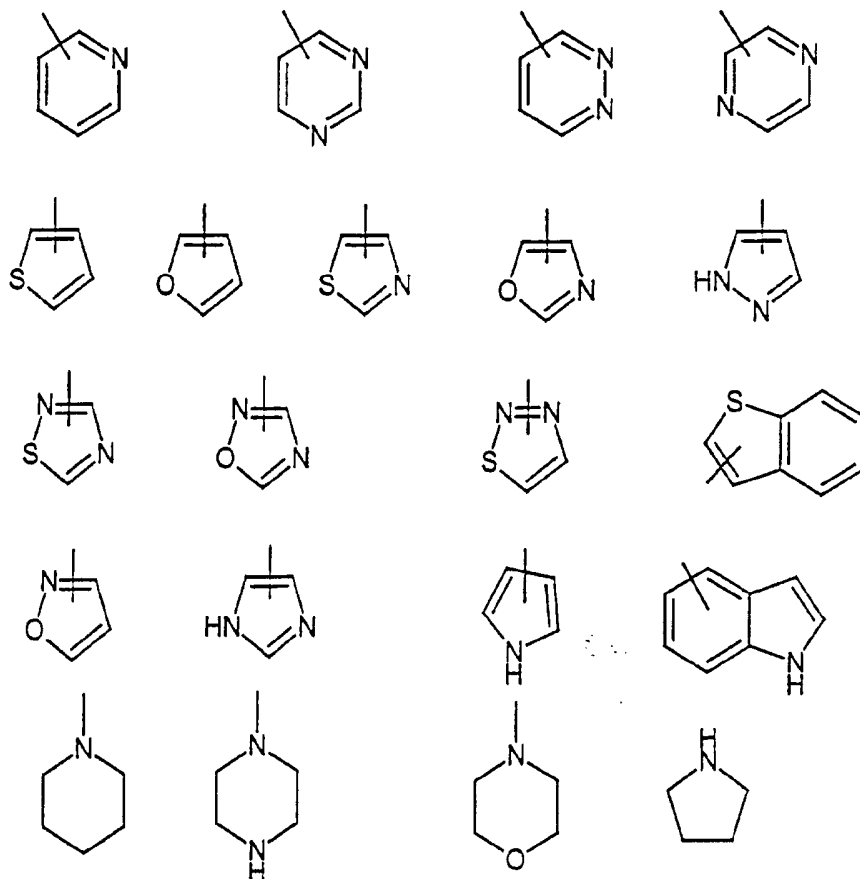
Zcela obzvláště výhodné jsou při tom sloučeniny obecného vzorce I , ve kterém

V značí kyslíkový atom,

Q značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být

jednoduše substituované atomem halogenu,

Y značí vodíkový atom, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



příčemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo

rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

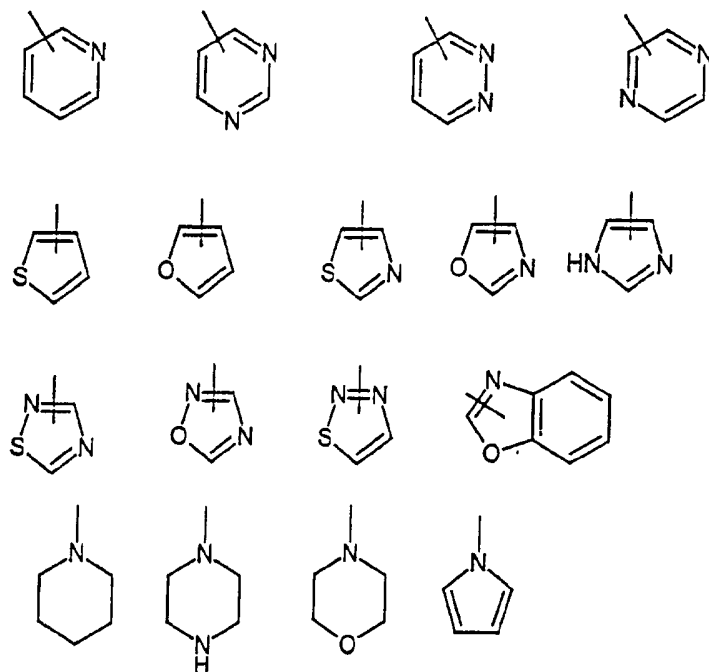
R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylový zbytek může být jednou až třikrát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou, nebo dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může být přerušen atomem kyslíku nebo dusíku a

R¹⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylový zbytek může být substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂ přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyano-skupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH₃, OCF₃, NR⁸R⁹ nebo NR¹⁴COR¹⁷, přičemž

- R¹⁴ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy a
- R¹⁷ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou,

n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

R^3 značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

m značí celé číslo 1 až 2 ,

W značí skupinu $-CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$,

U značí skupinu $-CH_2-$,

A značí fenylovou skupinu, která může být popřípadě jednou až třikrát substituovaná methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo atomem fluoru, chloru nebo bromu,

R^2 značí skupinu $COOR^{24}$, přičemž

R^{24} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo CONR³⁰, přičemž

R³⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

R¹ značí skupinu COOR³⁵, přičemž

R³⁵ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy.

Podle předloženého vynálezu jsou obzvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R¹ a R² značí karboxylovou skupinu.

Zcela obzvláště výhodné jsou podle předloženého vynálezu sloučeniny, ve kterých

V značí kyslíkový atom,

Q značí methylenovou skupinu,

Y značí fenylovou skupinu, která je substituovaná zbytkem ze skupiny zahrnující 2-fenylethylovou skupinu,

cyklohexylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-methoxyfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 4-chlorfenoxyllovou skupinu, 4-methoxyfenoxyskupinu, 4-trifluormethylfenoxyskupinu, 4-kyanofenoxyskupinu a 4-methylfenylovou skupinu,

- R^3 značí vodíkový atom nebo atom fluoru,
- m značí celé číslo 1 až 2 ,
- W značí skupinu $-CH_2CH_2-$,
- U značí skupinu $-CH_2-$,
- A značí fenylovou skupinu,
- R^2 značí skupinu $COOH$, přičemž R^2 je uspořádán v poloze 4 ke zbytku U,
- X značí skupinu $(CH_2)_4$ a
- R^1 značí skupinu $COOH$.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I se mohou vyskytovat také ve formě svých solí, Všeobecně je možno uvést soli s organickými nebo anorganickými basemi nebo kyselinami.

V rámci předloženého vynálezu jsou výhodné fyziologicky neškodné soli. Fyziologicky neškodné soli sloučenin podle předloženého vynálezu mohou být soli mohou být soli látek podle předloženého vynálezu s minerálními kyselinami,

karboxylovými kyselinami nebo sulfonovými kyselinami. Obzvláště výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou ethansulfonovou, kyselinou p-toluensulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou naftalendisulfonovou, kyselinou octovou, kyselinou propionovou, kyselinou mléčnou, kyselinou vinnou, kyselinou citronovou, kyselinou fumarovou, kyselinou maleinovou a kyselinou benzoovou.

Fyziologicky neškodné soli mohou být rovněž kovové nebo amoniové soli sloučenin podle předloženého vynálezu, které mají volnou karboxylovou skupinu. Obzvláště výhodné jsou soli sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté, jakož i amoniové soli, které jsou odvozené od amoniaku nebo organických aminů, jako je například ethylamin, diethylamin, triethylamin, diethanolamin, triethanolamin, dicyklohexylamin, dimethylaminoethanol, arginin, lysin nebo ethylendi-amin.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou existovat ve stereoisomerních formách, které se vyskytují buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery), nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Vynález se týká jak enantiomerů nebo diastereomerů, tak také jejich odpovídajících směsí. Racemické formy se dají stejně jako diastereomery známým způsobem, například štěpením racemátu nebo chromatografickým dělením, rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti. Dvojně vazby, přítomné ve sloučeninách podle předloženého vynálezu, se mohou vyskytovat v cis- nebo trans-konfiguraci.

V rámci předloženého vynálezu mají substituenty, pokud

není uvedeno jinak, všeobecně následující významy :

Alkylová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 1 až 20 uhlíkovými atomy. Například je možno uvést methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou, butylovou, isobutylovou, pentylovou, isopentylovou, hexylovou, isohexylovou, heptylovou, isoheptylovou, oktylovou, isooktylovou, nonylovou, decylovou, dodecylovou nebo eikosylovou skupinu.

Alkylenová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový můstek s 1 až 20 uhlíkovými atomy. Například je možno uvést methylenovou, ethylenovou, propylenovou, α -methylethylenovou, β -methylethylenovou, α -ethyl-ethylenovou, β -ethylethylenovou, butylenovou, α -methylpropylenovou, β -methylpropylenovou, gama-methylpropylenovou, α -ethylpropylenovou, β -ethylpropylenovou, gama-ethylpropylenovou, pentylenovou, hexylenovou, heptylenovou, oktylenovou, nonylenovou, decylenovou, dodecylenovou a eikosylenovou skupinu.

Alkenylová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek se 2 až 20 uhlíkovými atomy a s jednou nebo více, výhodně s jednou nebo dvěma dvojnými vazbami. Například je možno uvést allylovou, propenylovou, isopropenylovou, butenylovou, isobutenylovou, pentenylovou, isopentenylovou, hexenylovou, isohexenylovou, heptenylovou, isoheptenylovou, oktenylovou nebo isooktenylovou skupinu.

Alkinylová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek se 2 až 20 uhlíkovými atomy a s jednou nebo více, výhodně s jednou nebo dvěma trojnými vazbami. Například je možno uvést ethinylovou, 2-butinylovou,

2-pentinylovou a 2-hexinylovou skupinu.

Alkendiyllová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový můstek se 2 až 20 uhlíkovými atomy a s jednou nebo více, výhodně s jednou nebo dvěma dvojnými vazbami. Například je možno uvést ethen-1,2-diylovou, propen-1,3-diylovou, propen-1,2-diylovou, 1-buten-1,4-diylovou, 1-buten-1,3-diylovou, 1-buten-1,2-diylovou, 2-buten-1,4-diylovou, 2-buten-1,-diyllovou a 2-buten-2,3-diylovou skupinu.

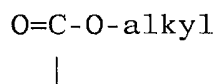
Alkindiyllová skupina značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový můstek se 2 až 20 uhlíkovými atomy a s jednou nebo více, výhodně s jednou nebo dvěma trojnými vazbami. Například je možno uvést ethin-1,2-diylovou, propin-1,3-diylovou, 1-butin-1,4-diylovou, 1-butin-1,3-diylovou a 2-butin-1,4-diylovou skupinu.

Acylová skupina značí všeobecně přímou nebo rozvětvenou nízkou alkylovou skupinu s 1 až 9 uhlíkovými atomy, která je vázaná přes karbonylovou skupinu. Například je možno uvést acetylovou, ethylkarbonylovou, propylkarbonylovou, isopropylkarbonylovou, butylkarbonylovou a isobutylkarbonylovou skupinu.

Alkoxylová skupina značí všeobecně přes kyslíkový atom vázaný přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 1 až 14 uhlíkovými atomy. Například je možno uvést methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, butoxyskupinu, isobutoxyskupinu, pentoxyskupinu, isopentoxyskupinu, hexoxyskupinu, isohexoxyskupinu, heptoxyskupinu, isoheptoxyskupinu, oktoxyskupinu nebo isooktoxyskupinu. Výrazy "alkoxyskupina" a "alkyloxyskupina" jsou synonyma.

Alkoxyalkylová skupina značí všeobecně alkylový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, který je substituovaný alkoxykupinou s až 8 uhlíkovými atomy.

Akoxykarbonylová skupina může být například znázorněna vzorcem



Alkyl zde značí všeobecně přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 1 až 13 uhlíkovými atomy. Například je možno uvést následující alkoxykarbonylové zbytky : methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou, propoxykarbonylovou, isopropoxykarbonylovou, butoxykarbonylovou nebo isobutoxykarbonylovou skupinu.

Cykloalkylová skupina značí všeobecně cyklický uhlovodíkový bytek se 3 až 8 uhlíkovými atomy. Výhodně je možno uvést cyklopropylovou, cyklopentylovou a cyklohexylovou skupinu, jako příklady je možno uvést cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou a cyklooktylovou skupinu.

Cykloalkoxylová skupina značí v rámci předloženého vynálezu alkoxyzbytek, jehož uhlovodíkový zbytek je cykloalkylový zbytek. Cykloalkylový zbytek má všeobecně až 8 uhlíkových atomů. Jako příklady je možno uvést cyklopropyloxyskupinu a cyklohexyloxyskupinu. Výrazy "cykloalkoxykupina" a "cykloalkyloxyskupina" jsou synonyma.

Arylová skupina značí všeobecně aromatický zbytek se 6 až 10 uhlíkovými atomy. Výhodně arylové zbytky jsou fenyllová a naftyllová skupina.

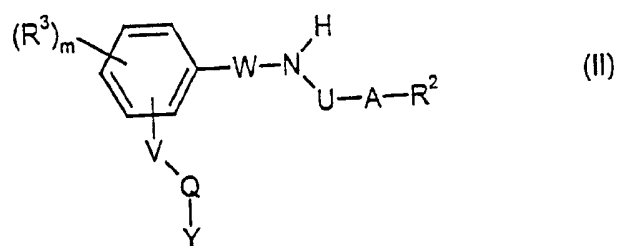
Atom halogenu značí v rámci předloženého vynálezu atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Heterocyklus značí v rámci předloženého vynálezu všeobecně nasycený, nenasyčený nebo aromatický tříčlenný až desetičlenný, například pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklus, který může obsahovat až tři heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík a který v případě dusíkového atomu může být také přes tento vázán. Jako příklady je možno uvést oxadiazolylovou, thiadiazolylovou, pyrazolylovou, pyridylovou, pyrimidinylovou, pyridazinylovou, pyrazinylovou, thienylovou, furylovou, pyrrolylovou, pyrrolidinylovou, piperazinylovou, tetrahydropyranylovou, tetrahydrofuracylovou, 1,2,3-triazolylovou, thiazolylovou, oxazolylovou, imidazolylovou, morfolinylovou nebo piperidylovou skupinu. Výhodná je thiazolylová, furylová, oxazolylová, pyrazolylová, triazolylová, pyridylová, pyrimidinylová, pyridazinylová a tetrahydropyranylová skupina. Výraz "heteroarylová skupina" značí aromatický heterocyklický zbytek.

U heterocyklenových struktur, uváděných v předložené přihlášce, je naznačována pouze vazba k sousední skupině, například u heterocyklenových struktur, které přicházejí v úvahu pro Y, vazba k jednotce Q. Nezávisle na tom však tyto heterocyklenové struktury mohou, jak je uvedeno, nést další substituenty.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby derivátů aminodikarboxylových kyselin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

(A) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



se sloučeninami obecného vzorce III

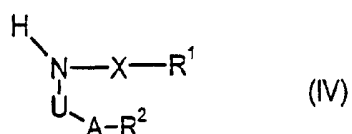


přičemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené výše a

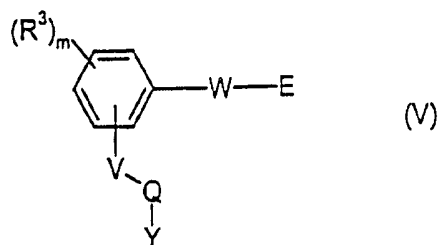
E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci ;

nebo se

(B) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce IV



se sloučeninami obecného vzorce V

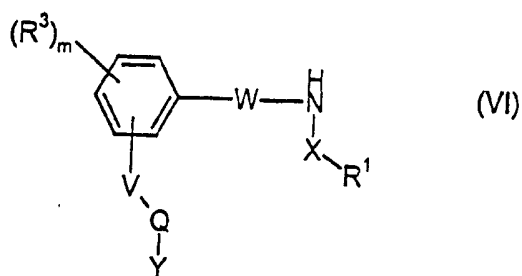


přičemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené výše a

E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci ;

nebo se

(C) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VI



se sloučeninami obecného vzorce VII

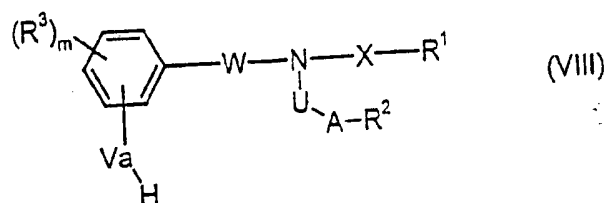


přičemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené výše a

E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci ;

nebo se

(D) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VIII



ve kterém

Va značí atom kyslíku nebo síry

a R^1 , R^2 , R^3 , Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené výše,

sw sloučeninami obecného vzorce IX

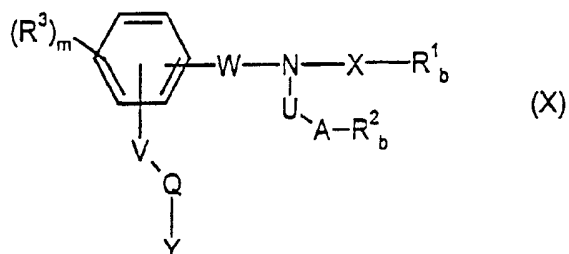


ve kterém mají Q a Y významy uvedené výše a

E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci ;

nebo se

(E) sloučeniny obecného vzorce X



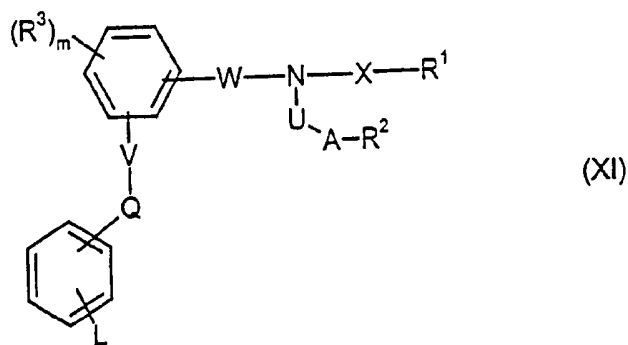
ve kterém R^1 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené výše a

R^1_b a R^2_b značí nezávisle na sobě skupinu CN nebo COOalk, přičemž alk značí přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy,

převedou s vodnými roztoky silných kyselin nebo silných basí na odpovídající volné karboxylové kyseliny ;

nebo se

(F) sloučeniny obecného vzorce XI



ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, W, X, U, A a m mají významy uvedené výše a

L značí atom bromu nebo jodu nebo skupinu CF_3SO_2-O ,

nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce XII

M-Z (XII) ,

ve kterém

M značí arylovou nebo heteroarylovou skupinu, přímou

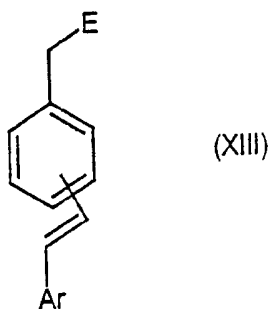
nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylalkylovou, arylalkenylovou nebo arylalkinylovou skupinu a

Z značí skupinu $-B(OH)_2$, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$ nebo $-Sn(nBu)_3$,

za přítomnosti palladiové sloučeniny, popřípadě přidavně za přítomnosti redukčního činidla a dalších přísad a za přítomnosti base ;

nebo se

(G) sloučeniny obecného vzorce XIII

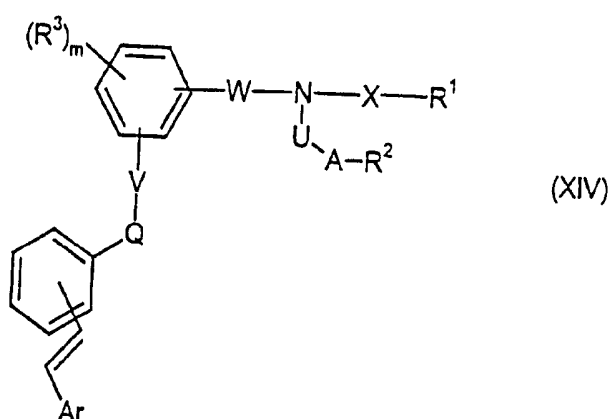


ve kterém

Ar značí arylovou nebo heteroarylovou skupinu a

E značí odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base,

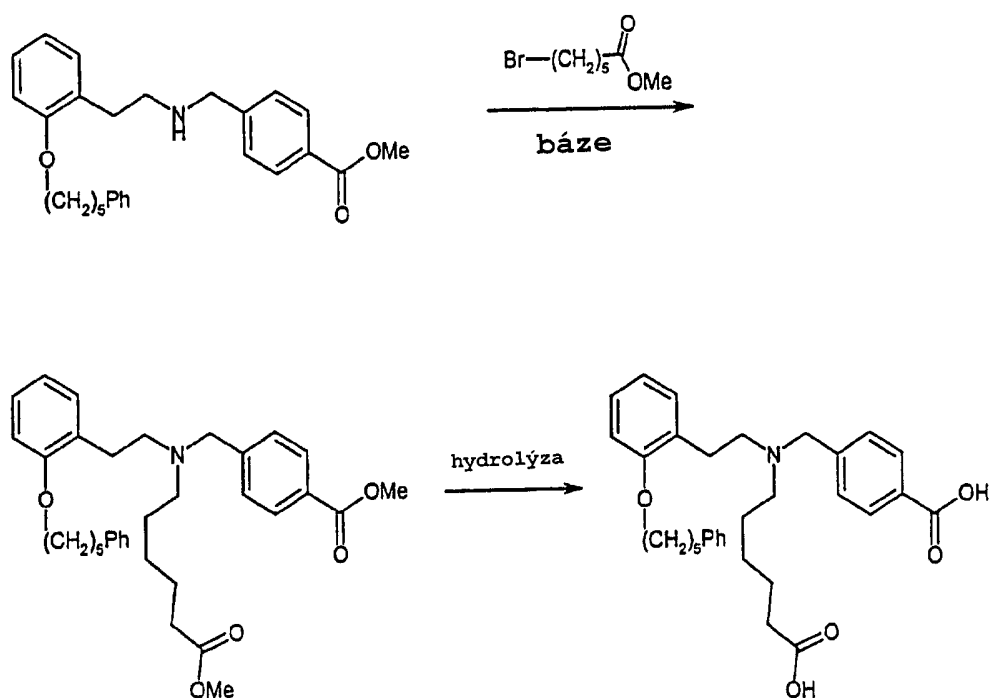
nechají reagovat podle způsobu (D) se sloučeninami obecného vzorce VIII a takto získané sloučeniny obecného vzorce XIV



se hydrogenují vodíkem za přítomnosti katalyzátoru.

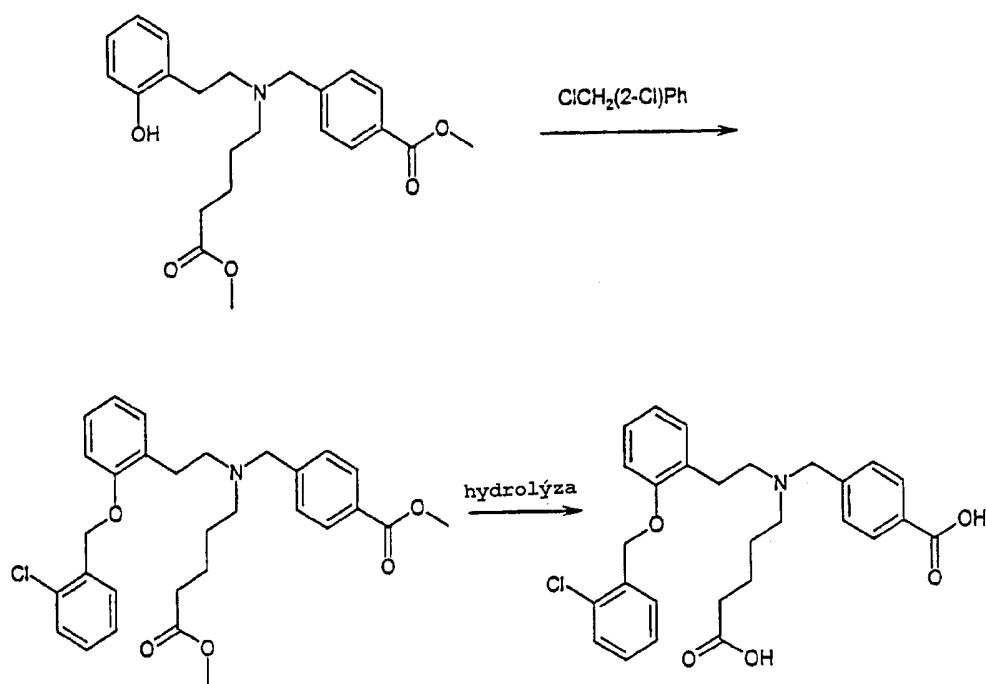
Způsoby výroby sloučenin obecného vzorce I podle předloženého vynálezu jsou dále znázorněny pomocí příkladných, ne však omezujících, forem provedení.

Příklad reakční sekvence podle způsobu A/E



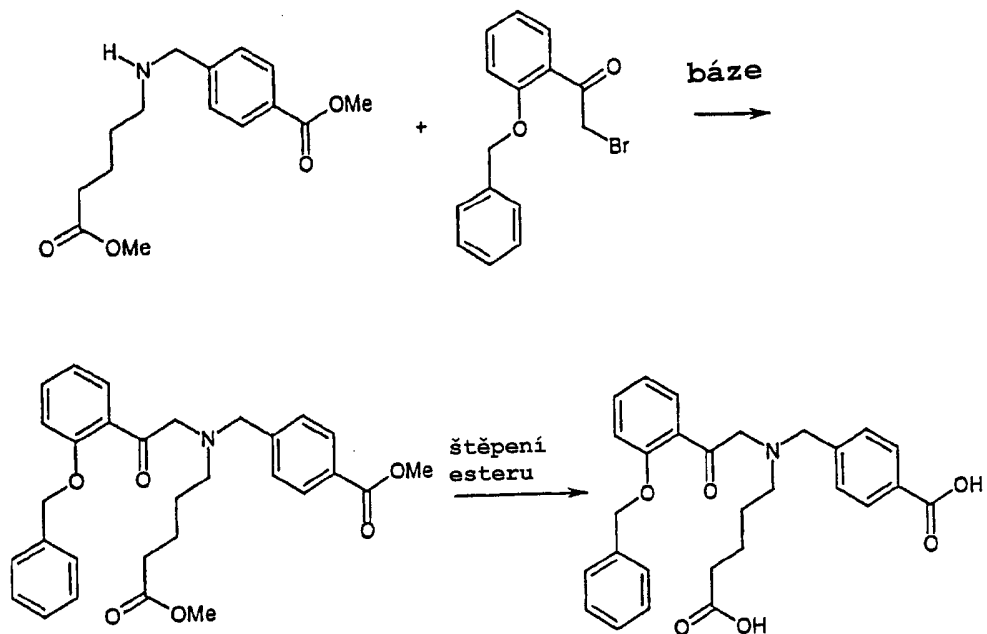
Když sloučenina obecného vzorce VIII značí například methyl-4-[[(2-methoxyfenethyl)amino]methyl]benzoát a sloučenina obecného vzorce IX 2-chlorfenylmethylchlorid, tak se dá způsob D , popřípadě E znázornit pomocí následujícího schema.

Příklad reakční sekvence podle způsobu D/E



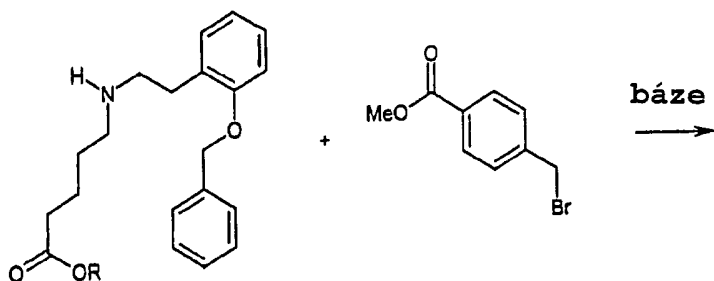
Když značí sloučenina obecného vzorce IV například methyl-4-[[(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoát a sloučenina obecného vzorce V 1-[2-(benzyloxy)fenyl]-2-bromo-1-ethanon, tak se dá způsob B , popřípadě E , znázornit pomocí následujícího reakčního schema.

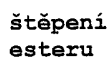
Příklad reakční sekvence podle způsobu B/E



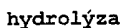
Když značí například sloučenina obecného vzorce VI methyl-5-{[2-(benzyloxy)fenethyl]amino}pentanoát a sloučenina obecného vzorce VII methyl-4-(brommethyl)benzoát, tak se dá způsob C , popřípadě E , znázornit pomocí následujícího reakčního schéma.

Příklad reakční sekvence podle způsobu C/E

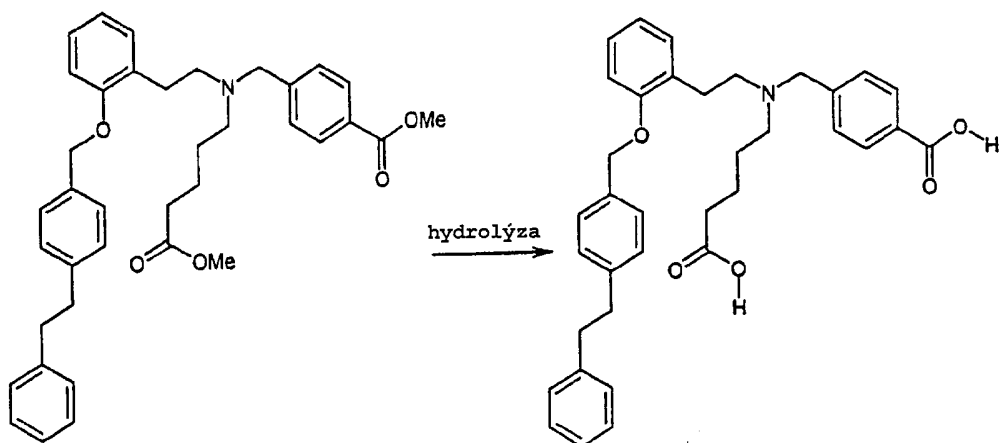
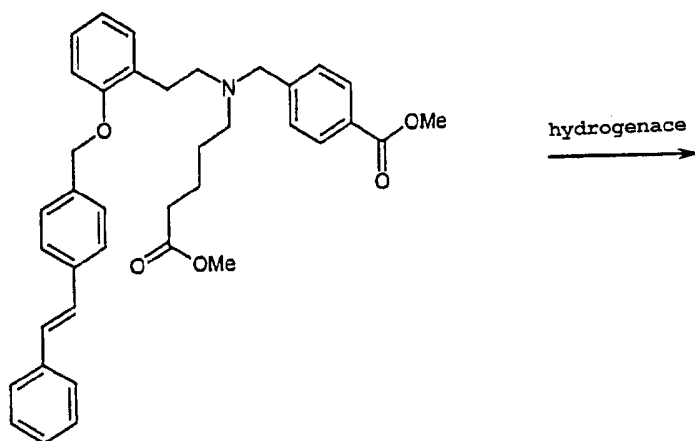
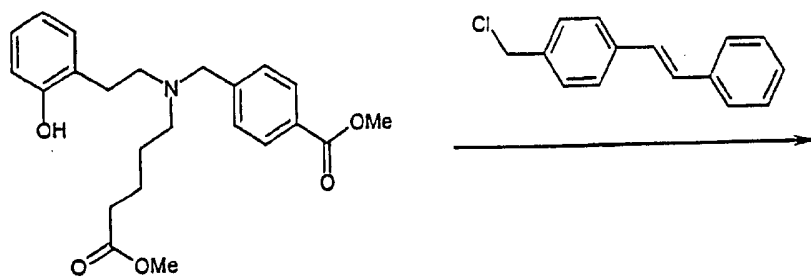




Příklad reakční sekvence podle způsobu D/F/E



Příklad reakční sekvence podle způsobu D/G/E



Rozpouštědla, výhodná pro způsoby podle předloženého vynálezu jsou obvyklá organická rozpouštědla, která se za daných reakčních podmínek nemění, nebo voda. Výhodně se mohou pro způsoby podle předloženého vynálezu použít ethery, jako je diethylether, butylmethylether, dioxan, tetrahydrofuran, glykoldimethylether nebo diethylen glykoldimethylether, uhlovodíky, jako je benzen, toluen, xylen nebo petrolether, amidy, jako je dimethylformamid nebo hexamethylfosfortriamid nebo 1,3-dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on, acetonitril, ethylester kyseliny octové nebo dimethylsulfoxid. Je samozřejmě také možné použít také směsi výše uvedených rozpouštědel.

Base, výhodné pro způsob podle předloženého vynálezu, zahrnují basické sloučeniny, obvykle používané pro basické reakce. Výhodně se mohou použít hydridy alkalických kovů, jako je například hydrid sodný nebo hydrid draselný, alkoholáty alkalických kovů, jako je methanolát sodný, ethanolát sodný, methanolát draselný, ethanolát draselný nebo terc.-butylát draselný, uhličitany, jako je uhličitán sodný, uhličitán cesný nebo uhličitán draselný, amidy, jako je amid sodný nebo lithiumdiisopropylamid, organolithné sloučeniny, jako je fenyllithium, butyllithium nebo methyllithium, nebo natriumhexamethyldisilazan.

Způsoby A až C podle předloženého vynálezu se mohou provádět výhodně v acetonitrilu reakcí sloučenin II a III, IV a V, popřípadě VI a VII, za přítomnosti base, jako je uhličitán sodný, triethylamin, DABCO, uhličitán draselný, hydroxid draselný, hydroxid sodný nebo hydrid sodný. Reakce se mohou provádět všeobecně při teplotě v rozmezí -20°C až 90°C , výhodně 0°C až 70°C . Reakce se mohou provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, napří-

klad v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Obvykle se reakce provádějí za normálního tlaku.

Při způsobech A až C se sloučenina vzorce I získá nukleofilní substitucí odštěpitelné skupiny E v některé ze sloučenin vzorce III, V nebo VII aminofunkcí některé ze sloučenin vzorce II, IV nebo VI. Jako odštěpitelné skupiny E při tom přicházejí například v úvahu : atom halogenu, tosylát, mesylát nebo hydroxyfunkce, aktivovaná reagensiemi, jako je diisopropylazodikarboxylát/ PPh_3 (Mitsonobuova reakce). Způsob D podle předloženého vynálezu se může výhodně provádět v acetonitrilu reakcí sloučenin vzorce VIII a IX za přítomnosti base, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, triethylamin, DABCO, uhličitán draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydrid sodný. Reakce se může provádět všeobecně při teplotě v rozmezí -20°C až 90°C , výhodně 0°C až 90°C . Reakce se může provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se reakce provádí za normálního tlaku.

Při způsobu D podle předloženého vynálezu se sloučenina obecného vzorce I získá nukleofilní substitucí odštěpitelné skupiny E ve sloučenině vzorce IX hydroxyfunkcí nebo thiolovou funkcí sloučeniny vzorce VIII. Jako odštěpitelné skupiny E při tom přicházejí například v úvahu : atom halogenu, tosylát, mesylát nebo hydroxyfunkce, aktivovaná reagensiemi, jako je diisopropylazodikarboxylát/ PPh_3 (Mitsonobuova reakce).

Při způsobu E podle předloženého vynálezu se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 značí volnou karboxylovou funkci, získá převedením esterové a/nebo

nitřilové funkce sloučeniny vzorce X na odpovídající volné karboxylové funkce. Tato reakce se může provádět například přidavkem vodných roztoků silných kyselin, jako je například kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová, nebo silných basí, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný. Reakce se může provádět v některém z výše uvedených organických rozpouštědel, ve vodě nebo ve směsích organických rozpouštědel nebo ve směsích organických rozpouštědel a vody. Výhodné je podle předloženého vynálezu například provádění reakce ve směsi vody a methylalkoholu nebo dioxanu. Reakce se může provádět všeobecně při teplotě v rozmezí -20°C až 90°C , výhodně 0°C až 90°C . Reakce se může provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se reakce provádí za normálního tlaku.

Při způsobu F podle předloženého vynálezu se sloučenina obecného vzorce I získá reakcí sloučeniny obecného vzorce XI, která obsahuje substituovatelnou skupinu L, se sloučeninou obecného vzorce XII za přítomnosti palladiové sloučeniny, jakož i popřípadě redukčního činidla a dalších přísad v základním mediu. Reakce představuje formálně redukční kopolaci sloučenin vzorců XI a XII, jak je například popsáno v publikaci L. S. Hegedus, *Organometallics in Synthesis*, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994.

Jako substituovatelná skupina L u sloučenin obecného vzorce XI se může například použít halogenový zbytek, jako je brom nebo jod nebo obvyklé odštěpitelné skupiny, jako je například trifalátový zbytek.

Sloučeniny obecného vzorce XII obsahují reaktivní skupinu Z, která může být zvolena ze skupiny zahrnující

$-B(OH)_2$, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2$ nebo $-Sn(nBu)_3$.

Jako palladiová sloučenina se může použít palladnatá sloučenina, jako je například $Cl_2Pd(PPh_3)_2$ nebo $Pd(OAc)_2$ nebo sloučenina palladia(0), jako je například $Pd(PPh_3)_4$ nebo $Pd_2(dba)_3$. Pokud je zapotřebí, může se do reakční směsi přidat ještě dodatečně redukční činidlo, jako je například trifenylfosfin, nebo jiné přísady, jako je například bromid měďný, NBu_4NCl , chlorid lithný nebo fosforečnan stříbrný (viz například T. Jeffery, Tetrahedron lett. 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, J. Chem. soc., Chem. Commun. 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejiere v "Metalcatalyzed cross-coupling reactions", Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

reakce se provádí za přítomnosti obvyklé base, jako je například uhličitán sodný, hydroxid sodný nebo triethylamin. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu výše uvedená organická rozpouštědla, přičemž obzvláště výhodné jsou ethery, jako je například dimethoxyethan. Reakce se může provádět všeobecně při teplotě v rozmezí $-20\text{ }^{\circ}C$ až $90\text{ }^{\circ}C$, výhodně $0\text{ }^{\circ}C$ až $90\text{ }^{\circ}C$. Reakce se může provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se reakce provádí za normálního tlaku.

Při způsobu G podle předloženého vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I získají tak, že se sloučeniny obecného vzorce XIII, které obsahují odštěpitelnou skupinu E, nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce VIII podle postupu D a takto získané sloučeniny obecného vzorce XIV se potom hydrogenují.

První krok způsobu G se provádí tedy analogicky jako

způsob D , přičemž se zde nechají reagovat namísto sloučenin obecného vzorce IX sloučeniny obecného vzorce XIII s alkoholy nebo thioley obecného vzorce VIII . Získají se tak nenasyčené sloučeniny obecného vzorce XIV , které se pomocí obvyklých hydrogenačních postupů převedou na sloučeniny obecného vzorce I .

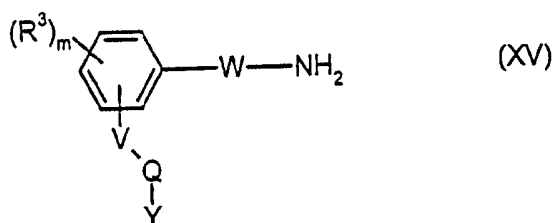
Výhodná je podle předloženého vynálezu hydrogenace sloučenin obecného vzorce XIV vodíkem za přítomnosti katalyzátoru, jako je například palladium na uhlí nebo PtO .

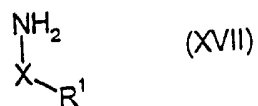
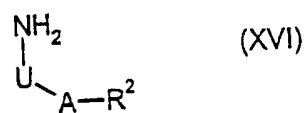
Způsob G se může provádět v některém z výše uvedených organických rozpouštědel. Výhodný je při tom ethylester kyseliny octové. Reakce se může provádět všeobecně při teplotě v rozmezí -20°C až 90°C , výhodně 0°C až 90°C . Reakce se může provádět za normálního tlaku, zvýšeného nebo sníženého tlaku, například v rozmezí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecně se reakce provádí za normálního tlaku.

Aminy obecných vzorců II, IV a VI jsou nové a jsou rovněž předmětem předloženého vynálezu.

Nové sloučeniny obecného vzorce II, IV a VI je možno získat známými způsoby pomocí následujících metod :

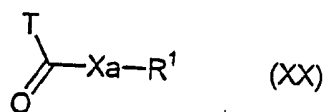
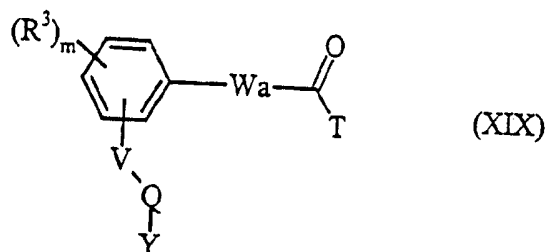
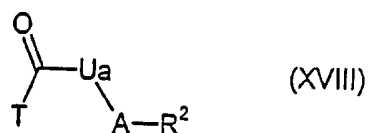
a) reakcí aminů obecného vzorce XV, XVI a XVII





přičemž zbytky R_1 , R^2 , R^3 , m , V , Q , U , W , X , Y a A mají výše uvedené významy,

s karbonylovými sloučeninami obecného vzorce XVIII, XIX a XX



přičemž

Ua , Wa a Xa mají významy U , W a X , avšak jsou o jednu

uhlíkovou jednotku zkrácené a

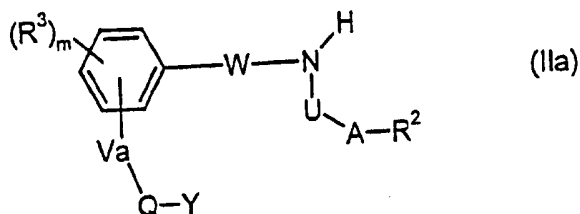
T značí vodíkový atom nebo alkylovou funkci s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která také může být spojena s Ua nebo Xa na cyklus,

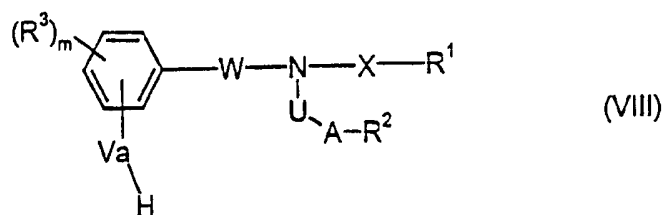
a ostatní zbytky mají významy uvedené výše,

nejprve na Schiffovy base a tyto se potom redukují pomocí běžných redukčních činidel, jako je například NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ a podobně nebo se nechají reagovat přímo za podmínek reduktivní alkylace za přítomnosti redukčního činidla, jako je například $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCHBH_3 nebo $\text{NaH}(\text{OAc})_3$ (viz například Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, str. 276-293 a zde citovaná literatura) ;

b) reakcí aminů obecného vzorce XV, XVI a XVII se sloučeninami obecného vzorce III, V a VII (viz například J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, str. 411 a zde citovaná literatura).

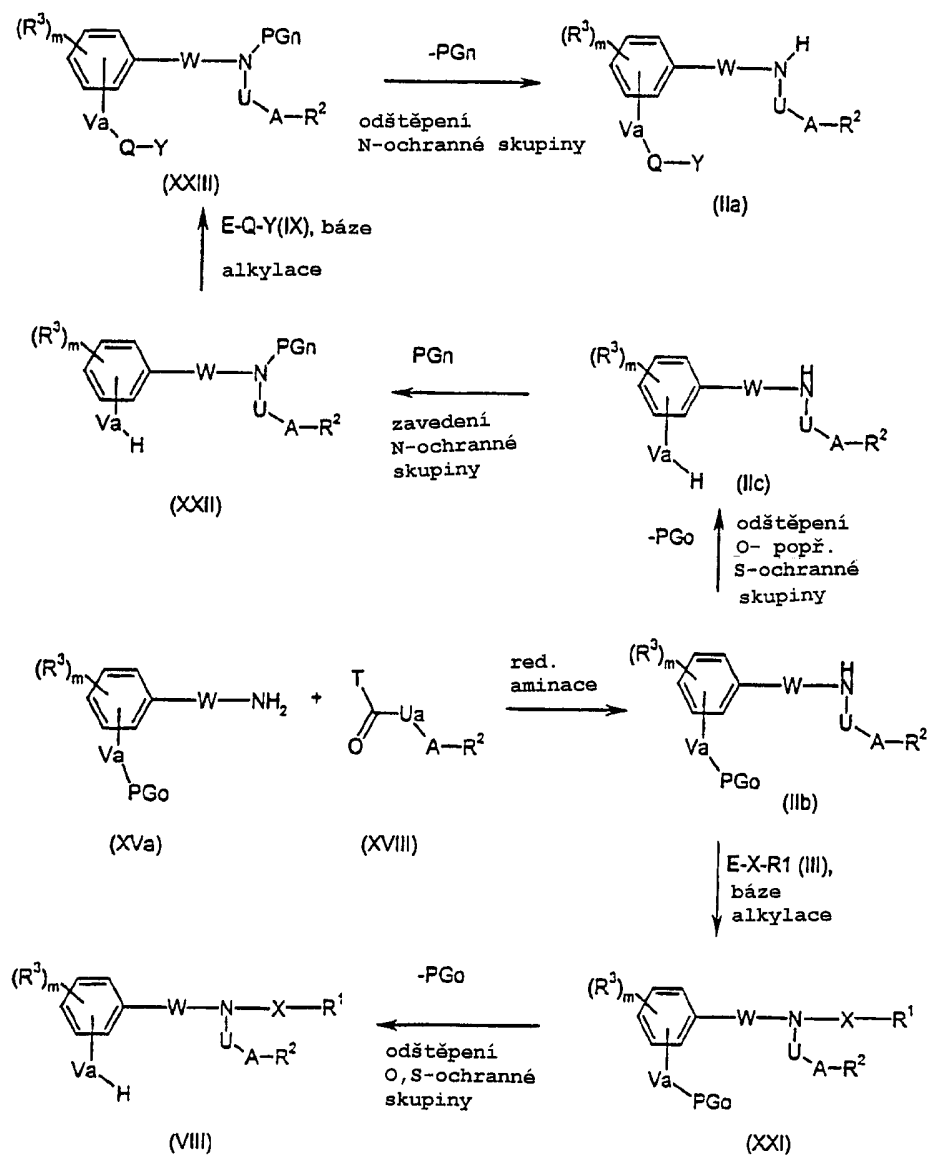
Sloučeniny obecného vzorce IIa , popřípadě sloučeniny obecného vzorce VII





ve kterých Va značí atom kyslíku nebo síry,

se mohou získat známými způsoby pomocí následujícího reakčního schema :



Ve výše uvedeném schema značí PGo obvyklou ochrannou skupinu pro fenol, popřípadě thiofenol, jako je například CH_3 , CH_2Ph , $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2OCH_3 , $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{SiMe}_3$ a SiMe_3 , PGn ochrannou skupinu pro aminoskupinu, jako je například tBuOCO , T značí vodíkový atom nebo alkylovou funkci s 1 až 4 uhlíkovými atomy, která může být také spojena s Ua na cyklus a Ua má význam U, je však o jednu CH_2 -skupinu zkrácen. Ostatní zbytky mají významy uvedené výše.

Sloučenina obecného vzorce IIb se získá například tak, že se nechá zreagovat nejprve sloučenina XVa se sloučeninou obecného vzorce XVIII na Schiffovu basi a tato se potom pomocí obvyklých redukčních činidel, jako je například NaBH_4 , $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ a podobně, redukuje, nebo se přímo nechá reagovat za podmínek reduktivní alkylace za přítomnosti redukčního činidla, jako je například $\text{H}_2/\text{Pd/C}$, NaCNBH_3 nebo NaH(OAc)_3 . Sloučenina IIb se může reakcí se sloučeninou obecného vzorce III za přítomnosti base převést na sloučeninu obecného vzorce XXI (viz způsob A).

Ochranné skupiny kyslíku, popřípadě síry, ve sloučeninách obecného vzorce IIb nebo XXI se mohou pomocí vhodných reagensií odštěpit (viz například T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, New York, 1991). Když značí například ve sloučeninách vzorce IIb nebo XXI skupina -Va-PGo skupinu $-\text{O}-\text{CH}_3$, tak se dá methylová skupina odštěpit za tvorby fenolu bromidem boritým v methylenchloridu při teplotě v rozmezí -70°C až 20°C , trimethylsilyljodidem v chloroformu při teplotě v rozmezí 25°C až 50°C nebo natriumethylthiolátem v dimethylformamidu při teplotě 150°C .

Sloučenina obecného vzorce XXIII se dá z takto získané sloučeniny obecného vzorce IIc získat chráněním aminofunkce (viz například T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, New York, 1991) a následující reakcí takto získané aminochráněné sloučeniny obecného vzorce XXII se sloučeninou obecného vzorce IX (viz způsob D).

N-ochranná skupina, jako u sloučeniny obecného vzorce XXII, se může zavést a opět odstranit pomocí běžných metod (viz například T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, second edition, New York, 1991). Když značí například ve vzorci XXII PGn například $t\text{BuOCO}$, tak se dá zavést ochranná skupina reakcí aminu s terc.-butylesterem kyseliny pyrouhličitě v polárních nebo nepolárních rozpouštědlech při teplotě v rozmezí 0 °C až 25 °C. Odštěpení ochranné skupiny na sloučeninu obecného vzorce IIa se může provést různými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina trifluoroctová při teplotě v rozmezí 0 °C až 25 °C (viz výše citovaná literatura).

Sloučeniny obecného vzorce III jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například J. Chem. Soc. 1958, 3065).

Sloučeniny obecného vzorce V jsou z literatury známé nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například J. Med. Chem. 1989, 32, 1757 ; J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015 ; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281 ; Tetrahedron Lett. 1986, 37, 4327).

Sloučeniny obecného vzorce VII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například J. Org. Chem. 1959, 24, 1952 ; Collect Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527 ; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682 ; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623).

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například J. prakt. Chem. 1960, 341 ; Farmaco d. Sci. 1956, 378 ; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205 ; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97; Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52 ; EP-A-0 334 137). Obzvláště se mohou 4-chlormethylbifenylové sloučeniny, které nesou další substituenty v poloze 4', vyrobit kopulací 4-(B(OH₂)-Ph-CHO s odpovídajícími v poloze 4 substituovanými bromfenylovými sloučeninami za přítomnosti palladiových katalyzátorů, jako je například Pd(PPh₃)₄ nebo PdCl₂(PPh₃)₂ a uhličitanu sodného na odpovídající bifenylové sloučeniny a následující redukcí na alkohol s NaBH₄ a převedením na odpovídající chlorid například pomocí SOCl₂ .

Když značí ve vzorcích III, V, VII a IX E atom halogenu, mohou se sloučeniny vyrobit také pomocí všeobecně známých způsobů, například reakcí alkoholu s chloračným činidlem, jako je například thionylchlorid nebo sulfurylchlorid (viz například J. March, Advanced Organic chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, str. 1274, popřípadě zde citovaná literatura).

Aminy obecného vzorce XV jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například Tetrahedron 1997, 53, 2075 ; J. Med. Chem. 1984, 27, 1321 ; WO 97/29079 ; J. Org.

Chem. 1982, 47, 5396). Například se mohou tyto sloučeniny získat z odpovídajících halogenidsloučenin a obzvláště chloridsloučenin, u kterých je namísto zbytků $W-NH_2$ sloučenin vzorce XV skupina $W'-Hal$, přičemž W' značí o jeden uhlíkový atom zkrácený zbytek W , substitucí halogenidového zbytku kyanoskupinou za získání odpovídajících nitrilových sloučenin a redukcí nitrilové skupiny nebo reakcí odpovídajících aldehydových sloučenin, u kterých je namísto zbytků $W-NH_2$ sloučenin vzorce XV skupina $W'-CHO$, přičemž W' značí o jeden uhlíkový atom zkrácený zbytek W , s nitromethanem a následující redukcí.

Aminy obecného vzorce XVI jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801 ; Chem. Lett. 1984, 1733 ; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219 ; DE-2 059 922).

Aminy obecného vzorce XVII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například J. Org. Chem. 1968, 33, 1581 ; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968 ; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510 ; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507 ; Synth. Commun. 1989, 19, 1787).

Aminy vzorců XV, XVI a XVII se mohou také vyrobit pomocí všeobecně známých metod, například redukcí odpovídajícího nitrilu, reakcí odpovídajícího halogenidu s ftalimidem a následující reakcí s hydrazinem nebo přesmykem acylazidů za přítomnosti vody (viz například J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, str. 1276, popřípadě zde citovaná literatura).

Karbonylové sloučeniny obecného vzorce XVIII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například J. Med. Chem. 1989, 32, 1277 ; Chem. Ber. 1938, 71, 355 ; Bull. Soc. Chim. Fr. 1996, 123, 679).

Karbonylové sloučeniny obecného vzorce XIX jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například WO 96/11902 ; DE-2 209 128 ; Synthesis 1995, 1135 ; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2192).

Karbonylové sloučeniny obecného vzorce XX jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například Synthesis 1983, 942 ; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158).

Karbonylové sloučeniny obecného vzorce XVIII, XIX a XX je možno také vyrobit pomocí všeobecně známých způsobů, například oxidací alkoholů, redukcí chloridů kyselin nebo redukcí nitrilů (viz například J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, str. 1270, popřípadě zde citovaná literatura).

Sloučeniny obecného vzorce XII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury známých způsobů syntetisovat (viz například pro aromatické boronové kyseliny : J. Chem. Soc. C 1966, 566 ; J. Org. Chem., 38, 1973, 4016 ; nebo pro tributylcínaté sloučeniny : Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347).

Sloučeniny obecného vzorce XIII jsou komerčně dostupné, známé z literatury nebo se mohou pomocí z literatury

známých způsobů syntetizovat (viz například J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919).

Sloučeniny podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I , vykazují nepředpokladatelné, cenné farmakologické spektrum účinku.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I , vedou k relaxaci cév, inhibici agregace trombocytů a ke snížení krevního tlaku, jakož i ke zvýšení koronárního průtoku krve. Tyto účinky jsou zprostředkovány přes přímou stimulaci rozpustné guanylátcyklázy a intracelulárním zvýšením cGMP.

Tyto sloučeniny se mohou tedy použít v léčivech pro ošetření kardiovaskulárních onemocnění, jako například pro ošetření vysokého krevního tlaku a srdeční insuficience, stabilní a instabilní anginy pectoris, periferních a kardiálních cévních onemocnění, arythmií, pro ošetření thromboembolických onemocnění a ischemií, jako je infarkt myokardu, mozkové mrtvice, transistorických a ischemických ataků, poruch periferního prokrvení, potlačení restenos, jako po thrombolysních terapiích, percutání transluminální angioplastii (PTA), percutání transluminální koronárangioplastii (PTCA) a bypassu, jakož i pro ošetření arteriosklerosy, fibrotických onemocnění, jako je fibrosa jater nebo fibrosa plic, astmatických onemocnění a nemocí urogenitálního systému, jako je například hypertrofie prostaty, erektilní dysfunkce, ženské sexuální dysfunkce a inkontinence, jakož i pro ošetření glaukomu.

Sloučeniny, popsané v předloženém vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I , představují také účinné látky

pro ošetření onemocnění v centrálním nervovém systému, která se vyznačují poruchami NO/cGMP-systému. Obzvláště jsou vhodné pro odstranění kongitivního deficitu, pro zlepšení výkonu učení a paměti a pro ošetření Alzheimerovy nemoci. Jsou vhodné také pro ošetření onemocnění centrálního nervového systému, jako jsou stavy strachu, napětí a deprese, centrálním nervovým systémem způsobených sexuálních dysfunkcí a poruch spánku, jakož i pro regulaci poruch přijímání potravy, živin a návykových látek.

Dále jsou účinné látky vhodné také pro regulaci cerebrálního prokrvení a představují tedy účinný prostředek pro ošetření migrén.

Také jsou vhodné pro profylaxi a ošetření následků případů mozkových infarktů (Apoplexia cerebri), jako jsou případy mrtvice, cerebrálních ischemií a lebečního mozkového trauma. Rovněž se mohou sloučeniny podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I , použít pro ošetření bolestivých stavů.

K tomu mají sloučeniny podle předloženého vynálezu antiinflamatorický účinek a mohou se tedy použít jako záněty potlačující prostředek.

Cévy relaxující účinek in vitro

Králíci se narkotisují intravenosní injekcí thiopen-tal-natria, popřípadě se usmrtí (asi 50 mg/kg) a odkrví se. Arteria saphena se vyjme a rozdělí se na 3 mm široké kroužky. Kroužky se jednotlivě montují trianglovitý, na konci otevřený pár hášek z 0,3 mm silného speciálního drátu

(Remanium^R). Každý kroužek se dá jednotlivě za předpětí do 5 ml orgánové lázně s oxidem uhličitým zaplynovaným Krebs-Heseleitovým roztokem o složení (mM) : NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; glukosa: 10 o teplotě 37 °C . Kontrakční síla se zjišťuje pomocí Staham UC2-Zellen, zesiluje se a pomocí A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) se digitalisuje a paralelně se registruje na čárovém zapisovači. Kontrakce se indukuje přidavkem fenylephrinu.

Po několika kontrolních cyklech (obvykle 4) se při každém dalším provedení přidává zkoumaná látka ve vzrůstající dávce a dosažená kontrakce se srovnává s výškou kontrakce, dosažené při posledním provedení. Z toho se vypočte koncentrace, která je zapotřebí k tomu, aby se kontrakce, dosažená v předchozí kotrole, redukovala na 50 % (IC_{50}). Standardní aplikační objem činí 5 μl , podíl DMSO v roztoku lázně odpovídá 0,1 % .

Výsledky jsou uvedené v následující tabulce 1 .

T a b u l k a 1

Cévy relaxující účinek in vitro

Příklad	IC ₅₀ (nM)
8	0,4
28	2,8
30	17
32	6,5
33	0,5
37	830
56	73
70	0,2
72	29
76	29
86	0,4
87	0,5
88	0,4
98	3,4
102	0,2
103	3,9
186	0,90

Stimulace rekombinantní rozpustné guanylátcyklázy (sGC) in vitro

Zkoušky stimulace rekombinantní rozpustné guanylátcyklázy (sGC) a sloučenin podle předloženého vynálezu s a bez nitroprussidu sodného, jakož i s a bez hem-závislého sGC-inhibitoru 1H-1,2,4-oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-onu

(ODQ) se provádějí podle metody, detailně popsané v publikaci : M. Hoenicka, E. M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer a J.-P. Stasch : Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 : 14-23 (1999).

Guanylátcykláza, prostá hemu, se získá přidavkem Tweenu 20 k pufru ve vzorku (05 % v koncové koncentraci).

Aktivace sGC zkoušenou substancí se udává jako n-násobná stimulace basální aktivity.

Výsledky jsou uvedené v následující tabulce 2 .

T a b u l k a 2

Stimulace rekombinantní rozpustné guanylátcyklázy (sGC) in vitro

Př. 87 Koncentrace (μM)	Stimulace (n-násobná) ham-obsahující s GC			hemu prostá s GC	
	basální	+ SNP (0,1 μM)	+ ODQ (10 μM)	basální	+ ODQ (10 μM)
0	1	15	1	1	1
0,1	15	41	132	353	361
1,0	18	47	115	491	457
10	24	60	181	529	477

Z tabulky 2 je patrné, že se dosáhne stimulace jak hem-obsahujícího enzymu, tak také enzymu bez hemu. Dále nevykazuje kombinace z sGC-stimulátoru a nitroprussidu sodného (SNP), NO-donoru, žádný synergický efekt, to znamená, že účinek SNP není zvyšovaný, jak by to bylo přes hem-závislý mechanismus působících sGC-stimulátorů očekávatelné. Kromě toho není účinek sGC-stimulátoru podle předloženého vynálezu blokován hem-závislým inhibitorem rozpustné guanylátcyklázy ODQ. Výsledky z tabulky 2 tedy dokládají nový mechanismus účinku stimulátorů rozpustné guanylátcyklázy podle předloženého vynálezu.

Předmětem předloženého vynálezu jsou dále farmaceutické přípravky, které vedle netoxických, inertních, farmaceuticky vhodných nosných látek, obsahují sloučeniny podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I , jakož i způsob výroby těchto přípravků.

Účinné látky se mohou popřípadě vyskytovat v jedné nebo více výše uvedených nosných látek také v mikroekapsulované formě.

Terapeuticky účinné sloučeniny, obzvláště sloučeniny obecného vzorce I , by se měly ve výše uvedených farmaceutických prostředcích vyskytovat v koncentraci asi 0,1 až 99,5 % hmotnostních, výhodně asi 0,5 až 95 % hmotnostních, vztaženo na celkovou směs.

Výše uvedené farmaceutické prostředky mohou kromě sloučenin podle předloženého vynálezu, obzvláště sloučenin obecného vzorce I obsahovat také další farmaceuticky účinné látky.

Všeobecně se ukázalo jak v humánní, tak také ve veterinární medicíně jako výhodné, aplikovat pro dosažení požadovaných výsledků účinnou látku nebo účinné látky podle předloženého vynálezu v celkovém množství asi 0,5 až asi 500 mg/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin, výhodně 5 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti, popřípadě ve formě více jednotlivých dávek. Jednotlivá dávka obsahuje účinnou látku nebo účinné látky podle předloženého vynálezu výhodně v množství asi 1 až asi 80 mg/kg tělesné hmotnosti, obzvláště 3 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti.

Předložený vynález je v následujícím blíže objasněn pomocí nijak neomezujících příkladů provedení. Pokud není uvedeno jinak, týkají se všechny údaje o množství hmotnostních procent.

Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech provedení se používají tyto zkratky :

RT = teplota místnosti

EE = ethylester kyseliny octové

BABA = n-butylacetát/n-butanol/ledová kyselina octová/fosfátový pufr pH 6 (50:9:25:15; org. fáze)

Pohyblivé fáze pro chromatografii na tenké vrstvě :

T1 E1 : toluen - ethylacetát (1 : 1)

T1 EtOH1 : toluen - ethylalkohol (1 : 1)

C1 E1 : cyklohexan - ethylacetát (1 : 1)

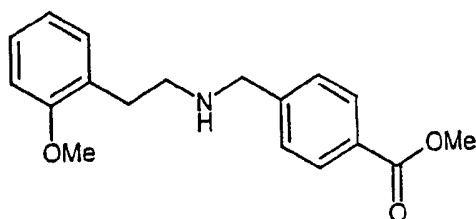
C1 E2 : cyklohexan - ethylacetát (1 : 2) .

Výchozí sloučeniny

Příklady I - IV) sloučeniny vzorce VIII:

I.1.

Methyl-4-{[(2-methoxyfenethyl)amino]methyl}benzoát



Roztok 9,23 g (56,16 mmol) 2-methoxyfenethylaminu a 9,219 g (56,16 mmol) methylesteru kyseliny 4-formylbenzoové ve 35 ml ethanolu se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom za sníženého tlaku oddestiluje, přičemž se získá 17,5 g iminu, který se bez dalšího čištění nechá dále reagovat.

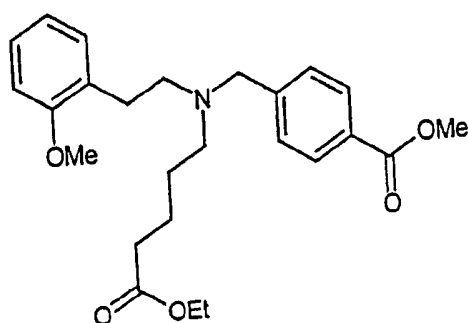
17,5 g (58,85 mmol) iminu se rozpustí ve 200 ml methylalkoholu a po částech se smísí se 4,45 g (117,7 mmol) natriumborhydridu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se reakční směs roztřepe s vodou, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu se získá produkt ve formě olejovité kapaliny.

Výtěžek: 16,04 g (91 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,70 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,90 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (s, 2H).

I.2.

Methyl-4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)-(2-methoxyfenethyl)-amino]methyl}benzoát



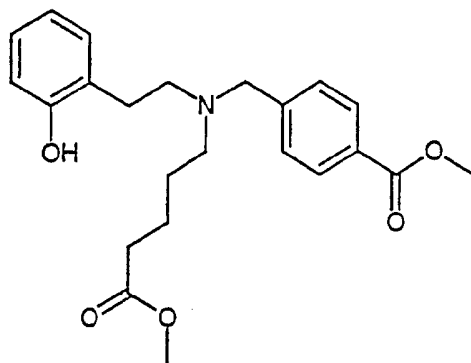
15,0 g (50,0 mmol) methyl-4-{[(2-methoxyfenethyl)amino]-methyl}benzoátu z příkladu I.1, 11,52 g (55,0 mmol) ethylesteru kyseliny 5-bromvalerové a 6,37 g (106,0 mmol) uhličitanu sodného se rozpustí ve 30 ml acetonitrilu a zahřívá se k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Po ochlazení se rozpouštědlo ve vakuu z větší části oddestiluje a získaný zbytek se smísí s vodou. Extrahuje se několikrát ethylesterem kyseliny octové, organická fáze se promyje nasyceným roztokem kyseliny octové a po vysušení pomocí bezvodého síranu hořečnatého se rozpouštědlo ve vakuu odpaří. Surový produkt se čistí pomocí mžikové chromatografie na silikagelu (0,04 až 0,063 mm) za použití směsi cyklohexan/ethylacetát 4 : 1 jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 17,77 g (80,4 % teorie) $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6):

δ = 1,13 (t, 3H), 1,45 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 6,8 - 6,9 (m, 2H), 7,0 - 7,2 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,86 (d, 2H).

I.

Methyl-4-[[(2-hydroxyfenethyl) - (5-methoxy-5-oxopentyl) - amino]methyl]benzoát



Roztok 3,00 g (7,02 mmol) methyl-4-[[(5-ethoxy-5-oxopentyl) - (2-methoxyfenethyl) amino]methyl]benzoátu z příkladu I.2 v 60 ml methylenchloridu se ochladí na teplotu 0 °C a přikape se 23,16 ml (23,16 mmol) 1 N roztoku bromidu boritého v methylenchloridu, načež se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C . Po přidavku 30 ml vysušeného methylalkoholu se vsázka zahřeje po dobu 1 hodiny na teplotu 60 °C . Po ochlazení se rozpouštědlo ve vakuu odstraní, získaný zbytek se vyjme do směsi 57 ml ethylacetátu a 3 ml methylalkoholu a zalkalísuje se desetiprocentním roztokem uhličitanu sodného. Vodná fáze se několikrát extrahuje směsí ethylacetátu, a methylalkoholu 9 : 1 a spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného. Po vysušení pomocí bezvodého síranu hořečnatého a oddestilování rozpouštědla ve vakuu se surový produkt čistí pomocí mžikové chromatografie na silikagelu (0,04 až 0,063) za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu 2 : 1 jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 1,89 g (64,2 % teorie)

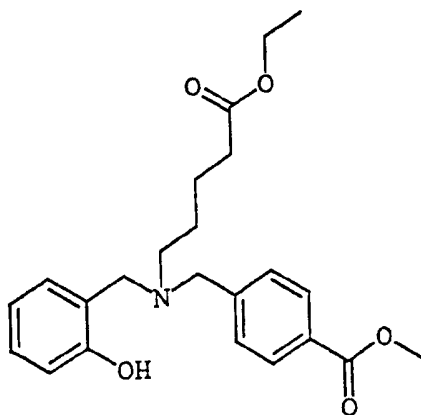
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,46 (m, 4H), 2,23 (t, 2H),

2,45 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,70 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,50 (s, 1H).

Stejným způsobem se získá :

II.

Methyl-4- {[(5-ethoxy-5-oxopentyl) - (2-hydroxybenzyl) amino] - methyl}benzoát

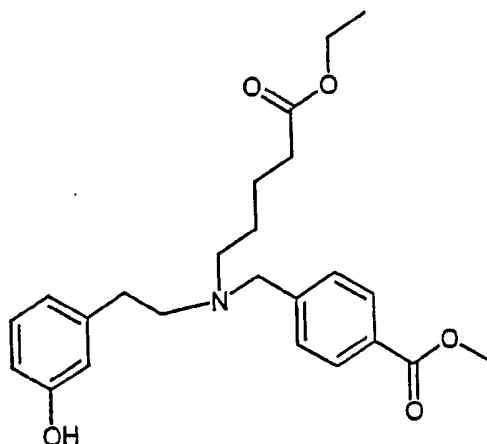


Tato sloučenina se může získat tak, že se vychází z 2-methoxybenzylaminu namísto 2-methoxyfenethylaminu analogicky jako je uvedeno v příkladě I .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,15 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,65 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,01 (q, 2H), 6,75 (t, 2H), 7,0 - 7,2 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 10,0 (br.s, 1H) .

III.

Methyl-4- {[(5-ethoxy-5-oxopentyl) - (3-hydroxyfenethyl) - amino]methyl}benzoát

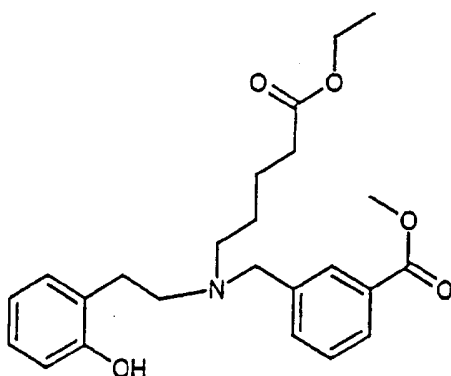


Tato sloučenina se může získat tak, že se vychází z 3-methoxyfenethylaminu namísto 2-methoxyfenethylaminu analogicky jako je uvedeno v příkladě I .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,46 (m, 4H), 2,23 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,70 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 9,50 (s, 1H).

IV.

Methyl-3-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)-(2-hydroxyfenethyl)-amino]methyl}benzoát



Tato sloučenina se může získat tak, že se vychází z methylesteru kyseliny 3-formylbenzoové namísto methylesteru kyseliny 4-formylbenzoové analogicky jako je uvedeno v pří-

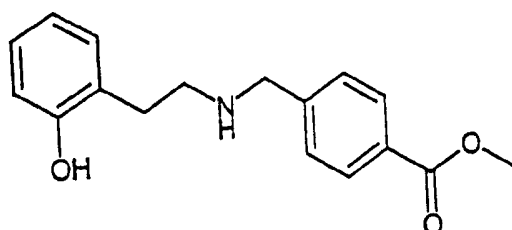
kladě I .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,48 (m, 4H), 2,21 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,70 (m, 2H), 7,0 - 7,7 (d, 8H), 9,50 (s, 1H).

Příklad V - VIII) sloučeniny vzorce II:

V.1.

Methyl-4-{[(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl}benzoát



K 16,03 g (53,561 mmol) methyl-4-{[(2-methoxyfenet-
hyl)amino]methyl}benzoátu z příkladu I.1 ve 100 ml methy-
lenchloridu se při teplotě 0 °C přikape 176,8 ml (176,8
mmol) 1 N roztoku bromidu boritého v methylenchloridu. Po
jednohodinovém míchání při teplotě 0 °C se přidá 150 ml
methylalkoholu a roztok se zahřívá po dobu 4 hodin k varu
pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se potom za sníženého
tlaku oddestiluje a získaný zbytek se vyjme do směsi 190 ml
ethylesteru kyseliny octové a 10 ml methylalkoholu. Měs se
zalkalísuje pomocí 10% roztoku uhličitanu sodného a extra-
huje se směsí ethylacetátu a methylalkoholu 9 : 1 . Spoje-
né organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu
sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštěd-
lo se ve vakuu oddestiluje. Surový produkt se čistí chroma-
tografií na silikagelu (0,04 až 0,063 mm) za použití směsi

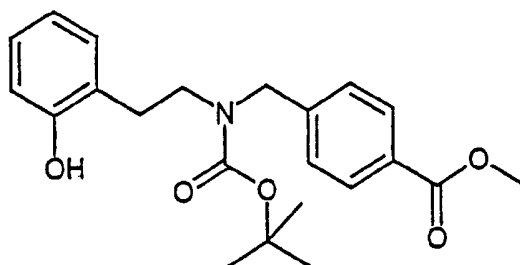
methylenchloridu a methylalkoholu 100 : 2 jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 6,80 g (42,9 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,73 (s, 4H), 3,82 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,7 (m, 2H), 7,0 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

V.2.

Methyl-4-[[(terc.-butoxykarbonyl) - (2-hydroxyfenethyl) - amino]methyl]benzoát



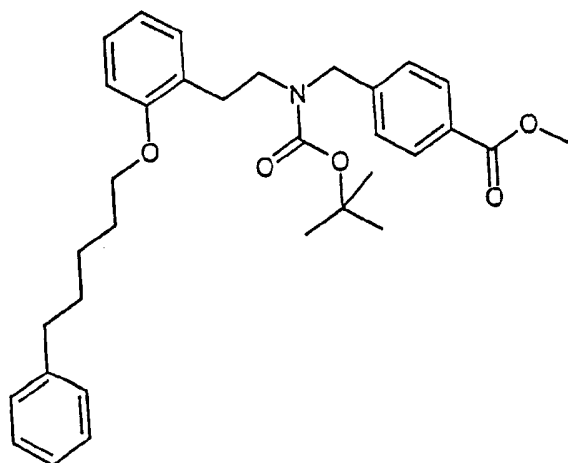
6,80 g (23,82 mmol) methyl-4-[[(2-methoxyfenethyl) - amino]methyl]benzoátu z příkladu V.1 se předloží do 25 ml methylenchloridu a přikape se roztok 5,46 g (25,02 mmol) terc.-butylesteru kyseliny pyrouhličité v 25 ml methylenchloridu. Po 18 hodinovém míchání při teplotě 22 °C se rozpouštědlo ve vakuu oddestiluje.

Výtěžek: 9,56 g (99 %)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,32 (s, 9H), 2,70 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 6,6 - 6,8 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,92 (d, 2H).

V.3.

Methyl-4-[[(terc.-butoxykarbonyl) - {2-[(5-fenylpentyl)oxy] - fenethyl}amino]methyl]benzoát



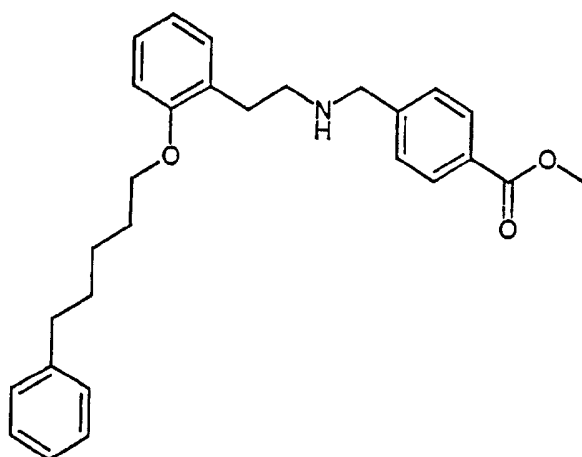
1,78 g (4,63 mmol) methyl-4-{[(terc.-butoxykarbonyl)-(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl}benzoátu z příkladu V.2, 1,05 g (4,63 mmol) 5-fenyl-1-brompentanu a 0,77 g (5,55 mmol) uhličitanu draselného se v 15 ml acetonitrilu zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom vlije do vody, extrahuje se ethylacetátem, extrakt se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. Získá se takto pevná látka, která se bez čištění nechá dále reagovat.

Výtěžek: 2,42 g (88,8 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,32 (s, 9H), 1,55 (m, 4H), 1,65 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 6,8 - 6,9 (m, 2H), 7,1 - 7,3 (m, 9H), 7,94 (d, 2H).

V.

Methyl-4-[(2-[(5-fenylpentyl)oxy]fenethyl)amino]methyl-benzoát



2,42 g (4,54 mmol) methyl-4-(((terc.-butoxykarbonyl)-{2-[(5-fenylpentyl)oxy]fenethyl}amino)methyl)benzoátu z příkladu V.3 se vnese do směsi 4 ml kyseliny trifluoroctové a 12 ml methylenchloridu a míchá se po dobu 18 hodin při teplotě 22 °C . Rozpouštědlo se potom na rotační odparce úplně oddestiluje, získaný zbytek se vyjme do vody a produkt se několikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí 2 N hydroxidem sodným, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se zahustí.

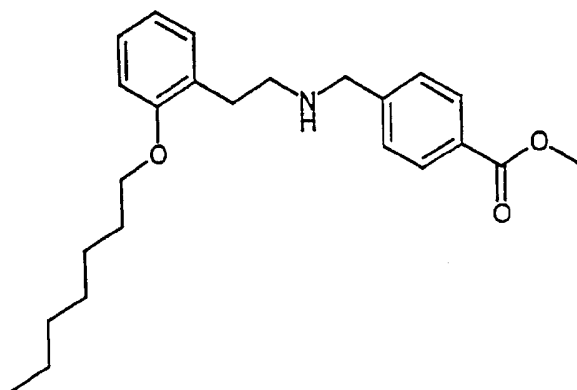
Výtěžek: 8,25 g (77 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,40 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 6,8 - 6,9 (m, 2H), 7,1 - 7,3 (m, 7H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

Stejným způsobem se získá :

VI.

Methyl-4-({[2-(heptyloxy)fenethyl]amino}methyl)benzoát

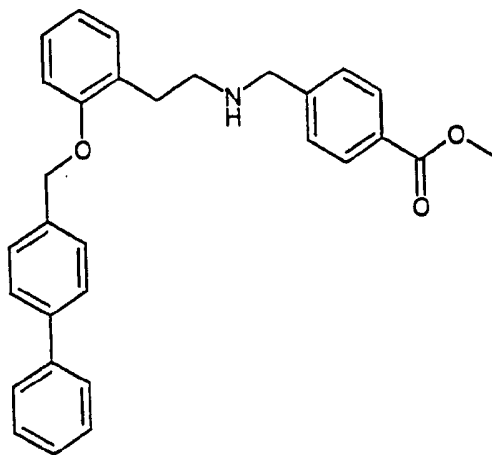


Tato sloučenina se může získat, když se vychází z heptylbromidu namísto 5-fenyl-1-brompentanu, analogicky jako je uvedeno v příkladě V .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0,85 (t, 3H), 1,2 - 1,4 (m, 8H), 1,65 (m, 2H), 2,70 (s, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,91 (t, 2H), 6,7 - 6,9 (m, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

VII.

Methyl-4-({[2-([1,1'-bifenyl]-4-ylmethoxy)fenethyl]amino}-methyl)benzoát



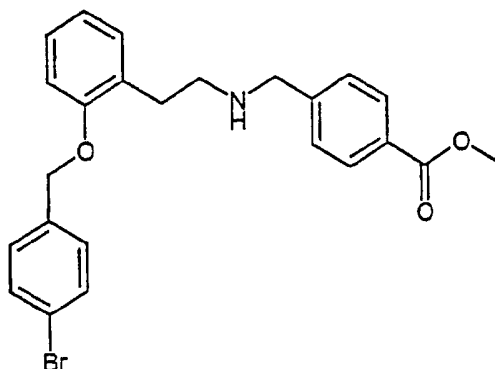
Tato sloučenina se může získat, když se vychází z 4-fenylbenzylbromidu namísto 5-fenyl-1-brompentanu, analogic-

ky jako je uvedeno v příkladě V .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,75 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,7 - 7,6 (m, 15H), 7,85 (d, 2H)

VIII.

Methyl-4-[(2-[(4-brombenzyl)oxy]fenethyl)amino)methyl]-benzoát

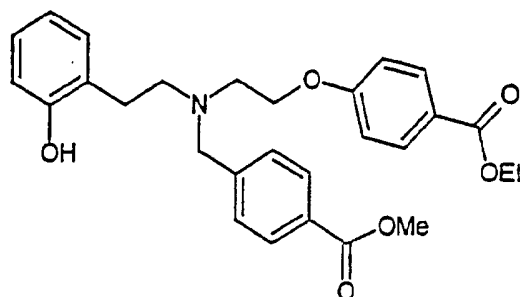


Tato sloučenina se může získat, když se vychází z 4-benzylbenzylbromidu namísto 5-fenyl-1-brompentanu, analogicky jako je uvedeno v příkladě V .

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,75 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,7 - 7,6 (m, 10H), 7,85 (d, 2H).

IX:

Methyl-4-[[2-[4-(ethoxykarbonyl)fenoxy]ethyl]-(2-hydroxy-fenethyl)amino]methylbenzoát



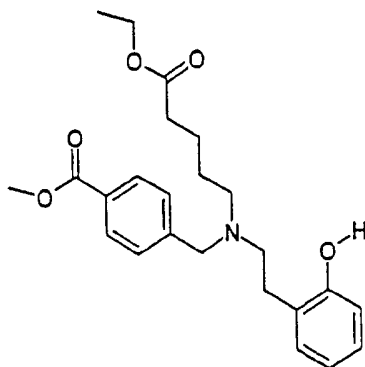
250 mg (0,88 mmol) methyl-4-{[(2-hydroxyfenethyl)amino]methyl}benzoátu z příkladu V.I., 311 mg (1,14 mmol) ethylesteru kyseliny 4-(2-bromethoxy)benzoové (Eastman Kodak CO, US-279082) a 250 mg (2,37 mmol) uhličitanu sodného se rozpustí ve 3 ml acetonitrilu a zahřívá se po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se rozpouštědlo ve vakuu oddestiluje a získaný zbytek se čistí na silikagelu (0,04 až 0,063 nm) za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu 9 : 1 jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 274 mg (65,5 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (t, 3H), 2,80 - 3,05 (m, 6H), 3,80 - 4,35 (m, 9H), 6,70 - 8,00 (m, 12 H), 11,40 (bs, 1H).

X:

Methyl-4-({(5-ethoxy-5-oxopentyl)-[2-(2-hydroxyfenyl)ethyl]-amino}methyl)benzoát



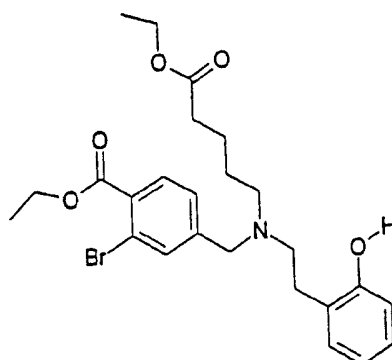
Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě IX s tím, že se použije ethylester kyseliny bromvalerové namísto ethylesteru kyseliny 4-(2-bromethoxy)benzoové jako alkylační činidlo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,20 (t, 3H), 1,60 (m, 4H),

2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,40 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 12,1 (bs, 1H)

XI:

Methyl-2-brom-4-({(5-ethoxy-5-oxopentyl)-[2-(2-hydroxy-fenyl)ethyl]amino}methyl)benzoát



Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako je popsáno v příkladě IX s tím, že se použije ethylester kyseliny bromvalerové namísto ethylesteru kyseliny 4-(2-bromethoxy)-benzoové jako alkylační činidlo a nechá se reagovat s methyl-2-brom-4-{{(2-hydroxyfenyl)ethyl]amino}methyl)-benzoátem (získaným z (2-methoxyfenethylaminu a ethylesteru kyseliny 3-brom-4-formylbenzoové analogicky jako v příkladě V.1 [ethylester kyseliny 3-brom-4-formylbenzoové je vyrobitelný z diethylesteru kyseliny 2-bromtereftalové redukcí jedním ekvivalentem lithiualuminiumchloridu a oxidací získaného alkoholu oxidem manganičitým]).

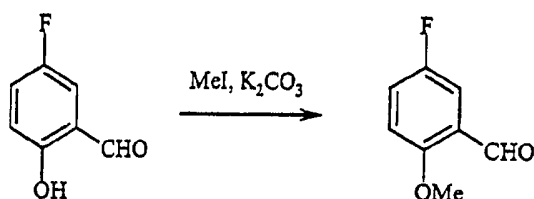
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,20 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,40 (q, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 11,70 (bs, 1H).

XII:

Methyl-4-((5-methoxy-5-oxopentyl)-[2-(5-fluor-2-hydroxy-fenyl)ethyl]amino)methyl)benzoát

XII.1.

5-fluor-2-methoxybenzaldehyd



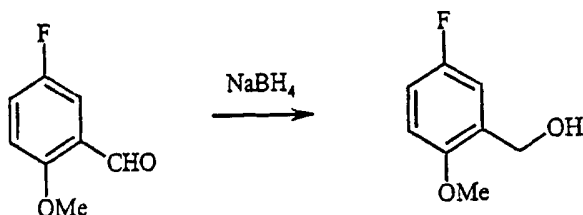
20,0 g (0,143 mol) 5-fluor-2-hydroxybenzaldehydu se rozpustí ve 250 ml acetonitrilu, přidá se 81,04 g (0,57 mol) jodmethanu a 39,5 mol) uhličitanu draselného a suspenze se zahřívá po dobu 3 hodin k varu pod zpětným chladičem. Suspenze se potom přefiltruje, matečný roztok se zředí ethylesterem kyseliny octové, dvakrát se promyje vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltruje se a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří.

Výtěžek: 20,0 g (90,9 % teorie)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 3,90 (s, 3H), 6,90 (dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 10 Hz, J = 4 Hz, 1H), 10,40 (d, J = 4 Hz, 1H).

XII.2.

(5-fluor-2-methoxyfenyl)methanol



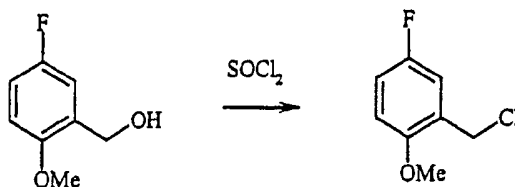
20,0 g (0,13 mol) 5-fluor-2-methoxybenzaldehydu se rozpustí ve 205 ml methanolu a pod argonovou atmosférou se po malých částech přidá 2,45 g (54,9 mol) natriumborhydridu. Roztok se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti, potom se zahustí, získaný zbytek se vyjme do vody a míchá se po dobu 30 minut. Vodná fáze se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, extrakt se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltruje se a ve vakuu se odpaří.

Výtěžek: 19,0 g (93,8 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,80 (s, 3H), 4,60 (d, J = 7 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

XII.3.

2-(chlormethyl)-4-fluor-1-methoxybenzen



19,0 g (0,12 mol) (5-fluor-2-methoxyfenyl)methanolu se rozpustí ve 105 ml dichlormethanu, přidá se kapka dimethylformamidu a potom se pomalu přidá 26,6 ml (0,37 mol) thionylchloridu. Roztok se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a potom se ve vakuu odpaří. Získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové, za chlazení se smísí s vodou, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a ve vakuu se odpaří.

Výtěžek: 18,0 g (84,5 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3,85 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 6,80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

XII.4.

(5-fluor-2-methoxyfenyl)acetonitril



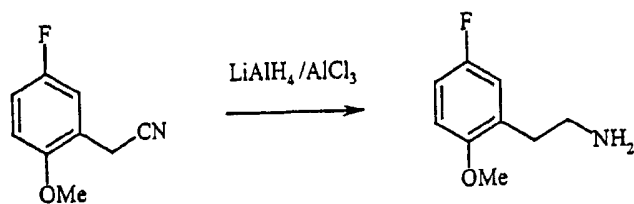
18,0 g (0,103 mol) 2-(chlormethyl)-4-fluor-1-methoxybenzenu se rozpustí ve směsi dimethylformamidu a vody (5 : 1) a přidá se 30,3 g (0,62 mol) kyanidu sodného a malé množství jodidu draselného. Roztok se míchá přes noc při teplotě 120 °C, potom se ochladí na teplotu místnosti, přidá se voda, roztok se extrahuje ethylesterem kyseliny octové, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, prefiltruje se a ve vakuu se odpaří. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (7 : 3).

Výtěžek: 14,5 g (85,2 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H).

XII.5.

2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethylamin



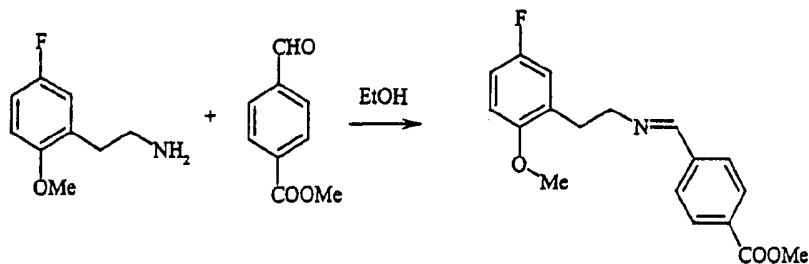
17,6 g (132 mmol) chloridu hlinitého se pod argonovou atmosférou roztuší v tetrahydrofuranu, ochladí se na teplotu 0°C a pomalu se přikape 87 ml roztoku lithiualuminiumhydridu (1 M v THF), načež se pomalu přidá roztok 14,5 g (87,8 mmol) (5-fluor-2-methoxyfenyl)acetonitrilu ve 100 ml. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, načež se při teplotě 0°C přidá směs ledu a vody, zalkalizuje se roztokem hydroxidu sodného, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, vysuší se a na rotační odparce se zahustí.

Výtěžek: 10,2 g (68,7 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,30$ (bs, 2H), 2,70 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,90 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,70 - 6,90 (m, 3H).

XII.6.

Methylester kyseliny 4-([2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-ethyl]imino)methyl)benzoové



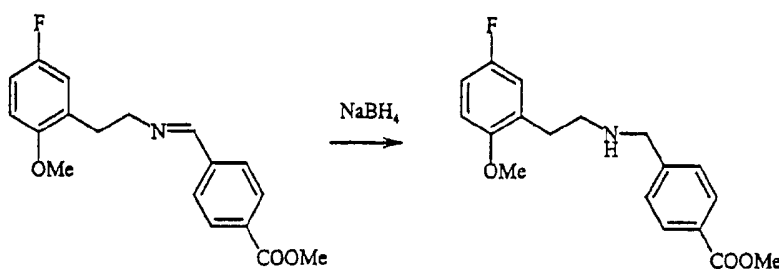
9,00 g (53 mmol) 2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethylaminu a 8,73 g (53 mmol) methylesteru kyseliny 4-formylbenzoové se rozpustí ve 450 ml ethanolu, zahřívá se po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem a potom se rozpouštědlo ve vakuu odpaří.

Výtěžek: 17,0 g (100 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,00 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,70 - 6,90 (m, 3H), 7,75 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,20 (s, 1H).

XII.7.

Methylester kyseliny 4-([2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)-ethyl]amino)methyl)benzoové



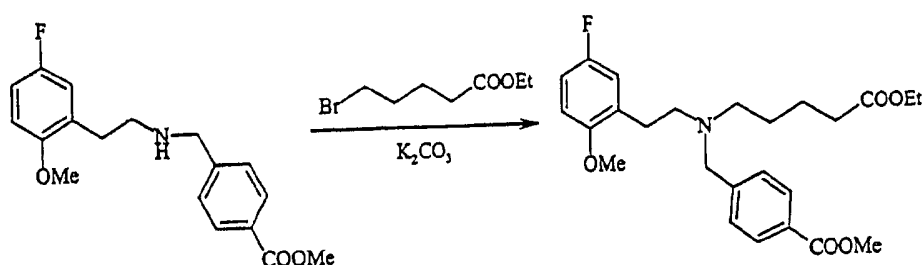
5,30 g (16,8 mmol) methylesteru kyseliny 4-([2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethyl]imino)methyl)benzoové se rozpustí ve 48,4 methanolu a přidá se 1,27 g (33,6 mmol) natriumborhydridu. Roztok se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti a potom se přidá voda a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltruje se a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové a extrahuje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Vodná fáze se zalkalísuje, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltruje se a ve vakuu se zahustí.

Výtěžek: 4,79 g (89,8 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ = 3,00 (bs, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,10 (bs, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,70 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 10,20 (bs, 1H).

XII.8.

Methylester kyseliny 4-({(5-ethoxy-5-oxopentyl)-[2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethyl]amino}methyl)benzoové



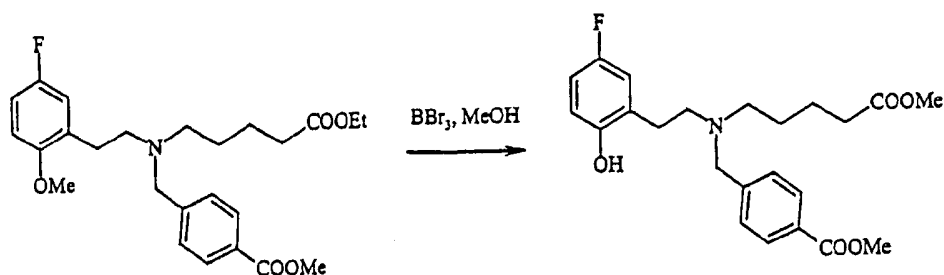
4,70 g (14,8 mmol) methylesteru kyseliny 4-({[2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethyl]amino}methyl)benzoové se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 25 ml acetonitrilu, přidá se 3,25 g (15,6 mmol) ethylesteru kyseliny bromvalerové, 7,24 g (22,2 mmol) uhličitanu cesného a malé množství jodidu draselného a získaná suspence se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Pevná látka se odfiltruje, roztok se zahustí a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexynu a ethylacetátu (4 : 1).

Výtěžek: 3,8 g (57,6 % teorie) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ = 1,20 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,60 - 2,80 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,70 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,90 (d, 2H).

XII.

Methylester kyseliny 4-((5-methoxy-5-oxopentyl)-[2-(5-fluor-2-hydroxyfenyl)ethyl]amino)methyl)benzoové



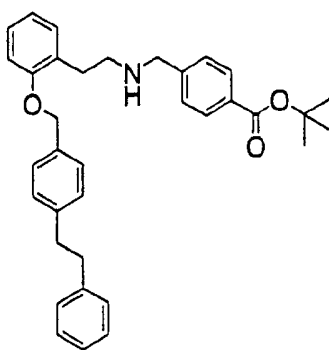
2,6 g (5,84 mmol) methylesteru kyseliny 4-((5-ethoxy-5-oxopentyl)-[2-(5-fluor-2-methoxyfenyl)ethyl]amino)methyl)benzoové se rozpustí v 50 ml dichlormethanu, ochladí se na teplotu 0 °C a přikape se 19,3 ml (19,3 mmol) 1 N roztoku bromidu boritého v dichlormethanu. Získaný roztok se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 0 °C, pomalu se při této teplotě přikape 50 ml methylalkoholu a reakční směs se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se potom ochladí a rozpouštědlo se ve vakuu odpaří. Získaný zbytek se vyjme do ethylesteru kyseliny octové, promyje se uhličitánem sodným, vodná fáze se třikrát extrahuje ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze se spojí, promyjí se nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltrují a zahustí. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (5 : 1) až ethylacetát : methylalkohol (9 : 1).

Výtěžek: 840 mg (34,5 % teorie)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,60 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,65 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 11,90 (bs, 1H).

XIII:

Terc.-butyl-4-({[2-(2-{[4-(2-fenylethyl)benzyl]oxy}fenyl)-ethyl]amino}methyl)benzoát

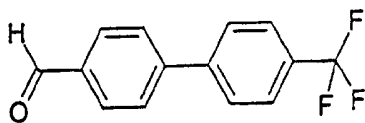


Tato sloučenina se vyrobí analogicky jako v příkladě I.1 z 2-(2-{[4-(2-fenylethyl)benzyl]oxy}fenyl)ethylaminu a terc.-butylesteru kyseliny 4-formylbenzoové.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ = 1,50 (s, 9H), 2,60 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,10 - 7,40 (m, 13H), 7,80 (d, 2H)

XIV:

4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenyl-4-karbaldehyd



1 g (4,45 mmol) 1-brom-4-(trifluormethyl)benzenu a 0,73 g (4,9 mmol) kyseliny 4-formylbenzoové se dá do 30 ml dimethoxyethanu a smísí se s 15 ml 1 M roztoku uhličitanu sodného. Po přidavku 110 mg tetrakis(trifenylfosfin)palla-

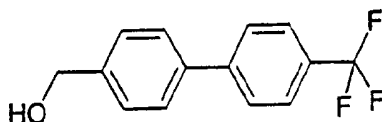
dia(II) se reakční směs zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin, načež se ochladí, přidá se dichlormethan a voda, přefiltruje se přes extrelut a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje.

Výtěžek: 87 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,70$ (m, 6H), 8,00 (d, 2H), 10,0 (s, 1H).

XV:

[4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenyl-4-yl]methanol



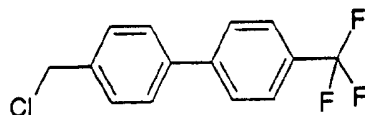
970 mg (3,88 mmol) aldehydu XIV se rozpustí v methylalkoholu, přidá se 150 mg (3,88 mmol) hydridu sodného, míchá se po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, zahustí se a přidá se voda. Reakční směs se potom míchá po dobu 30 minut a pevná látka se oddělí.

Výtěžek: 90 %

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,75$ (t, 1H), 4,80 (d, 2H), 7,40 - 7,90 (m, 8H).

XVI:

4-(chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenyl

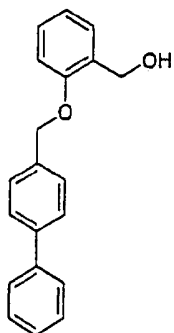


883 mg (3,49 mmol) alkoholu XV se rozpustí v dichlormethanu, přidá se 2,5 ml (35 mmol) POCl_3 a roztok se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs promyje vodou, vysuší a zahustí.

Výtěžek: 85 %

XVIIa:

[2-(1,1'-bifenyl-4-ylmethoxy)fenyl]methanol



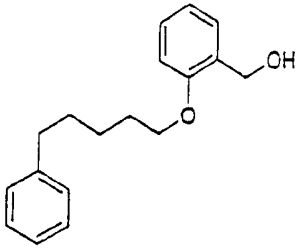
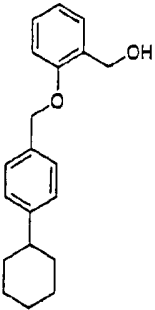
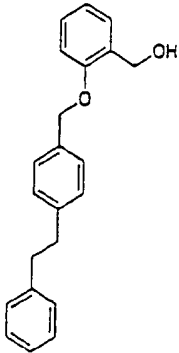
Směs 2,92 g (23,49 mmol) 2-hydroxybenzylalkoholu, 5,00 g (24,67 mmol) 4-fenylbenzylchloridu a 3,41 g (24,67 mmol) uhličitanu draselného v 60 ml acetonu se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Vytvořená sraženina se odfiltruje. Získaný zbytek se vyjme do 1 N hydroxidu sodného a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se odstraní. Získaný produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1).

Výtěžek: 4,27 g (62,7 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,26 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,88 - 7,02 (m, 2H), 7,18 - 7,66 (m, 11H)

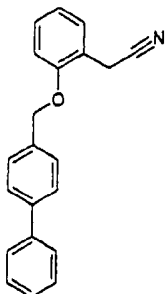
Analogicky se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází :

v příkladě XVIIf z 5-brompentylbenzenu,
v příkladě XVIIIf ze 4-cyklohexylbenzylchloridu a
v příkladě XVIIId ze 4-fenylethylbenzylchloridu.

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
XVIIb		86,4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,43 – 1,58 (m, 2H), 1,62 – 1,77 (m, 2H), 1,77 – 1,93 (m, 2H), 2,28 (bs, 1H), 2,64
			(t, J = 7,7 Hz, 2H), 4,00 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,80 – 6,97 (m, 2H), 7,10 – 7,34 (m, 7H).
XVIIc		90,2	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,14 – 2,59 (m, 12H), 4,71 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,80 – 7,39 (m, 8H).
XVIIId		56,2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,30 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,93 (s, 4H), 4,72 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,91 – 6,99 (m, 2H), 7,14 – 7,35 (m, 11H).

XVIIIa:

[2-(1,1'-bifenyl-4-ylmethoxy)fenyl]acetonitril



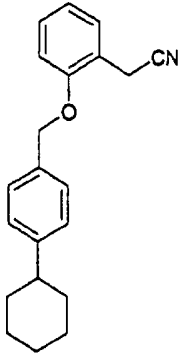
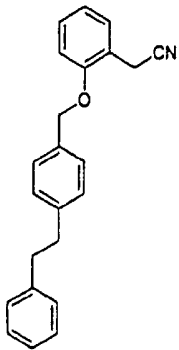
K roztoku 6,49 ml (88,99 mmol) thionylchloridu ve 150 ml benzenu se přikape roztok 15,20 g (52,35 mmol) sloučeniny z příkladu XVIIa ve 300 ml benzenu a tento roztok se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rorpoušředlo se potom odstraní a získaný zbytek se vyjme do 350 ml dimethylformamidu. Potom se přidá 25,65 g (523,48 mmol) kyanidu sodného a reakční směs se zahřívá po dobu 16 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení směsi na teplotu místnosti se tato směs s vodou a vytvořená sraženina se odsaje.

Výtěžek: 13,6 g (81,5 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,74 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,93 - 7,03 (m, 2H), 7,21 - 7,67 (m, 11H).

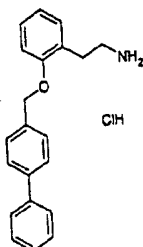
Analogicky se vyrobí následující sloučeniny :

13.03.02

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
XVIIIb (z XVIIc)		47,1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,17 – 1,95 (m, 10H), 2,43 – 2,60 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,89 – 7,02 (m, 2H), 7,18 – 7,41 (m, 6H).
XVIIIc (z XVIIId)		75,0	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,93 (s, 4H), 3,71 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,89 – 7,03 (m, 2H), 7,12 – 7,43 (m, 11H).

XIXa:

Hydrochlorid 2-[2-(1,1'-bifenyl-4-ylmethoxy)fenyl]ethan-aminu

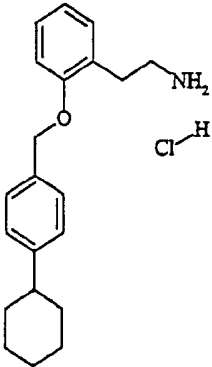
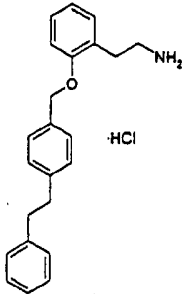


K roztoku 52,93 ml (52,93 mmol) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M v THF) se přikape roztok 7,90 g (26,39 mmol) sloučeniny z příkladu XVIIIa v 8 ml tetrahydrofuranu a získaný roztok se zahřívá po dobu 2 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se roztok ochladí na teplotu místnosti, velmi opatrně se přidá 150 ml 6 M kyseliny chlorovodíkové a reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Vytvořená sraženina se odfiltruje a za vysokého vakua se usuší.

Výtěžek: 6,72 g (74,9 %)

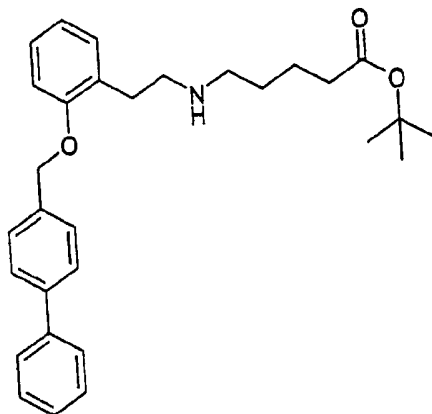
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,89 - 3,01$ (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,85 - 7,78 (m, 13H), 7,99 (bs, 3H).

Analogicky se vyrobí následující sloučeniny :

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: $^1\text{H-NMR}$ (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
XIXb (z XVIIIb)		70,3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,09 - 1,46$ (m, 6H), 1,57 - 1,85 (m, 5H), 2,75 - 2,95 (m, 2H), 2,96 - 3,05 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,77 - 7,44 (m, 8H), 7,77 (bs, 3H).
XIXc (z XVIIIc)		83,1	$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,69 - 3,06$ (m, 8H), 5,10 (s, 2H), 6,83 - 7,42 (m, 13H), 7,95 (bs, 3H).

XXa:

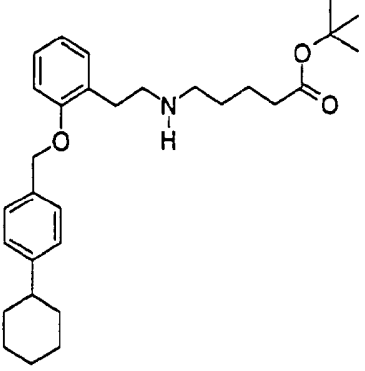
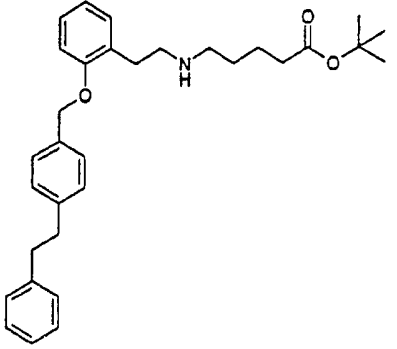
Terc.-butyl-5-({2-[2-(1,1'-bifenyl-4-ylmethoxy)fenyl]ethyl}-amino)pentanoát



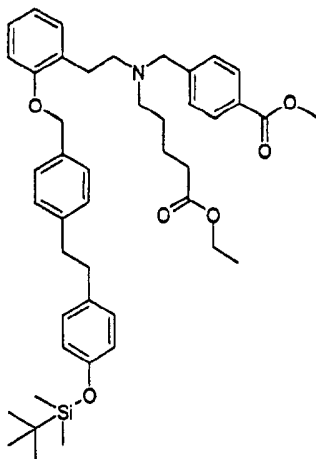
K roztoku 3,00 g (8,83 mmol) sloučeniny z příkladu XVIIIa v 50 ml dimethylformamidu se přidá 13,40 g (132,40 mmol) triethylaminu a 1,05 g (4,41 mmol) terc.-butylesteru kyseliny bromvalerové a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 16 hodin a reakce se kontroluje pomocí chromatografie na tenké vrstvě. roztok se potom smísí s vodou a extrahuje se směsí ethylacetátu a cyklohexanu (1 : 1). Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se odstraní. Získaný produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu (20 : 1). Výtěžek: 0,85 g (41,9 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,31 - 1,54 (m, 4H), 1,36 (s, 9H), 2,15 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70 - 2,91 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 6,82 - 7,75 (m, 13H).

Analogicky se vyrobí následující sloučeniny :

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
XXb (z XIXb)		68,5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,16 – 1,95 (m, 21H), 2,19 (t, J 0 7,3 Hz, 2H), 2,43 – 2,66 (m, 4H), 2,76 – 3,00 (m, 6H), 5,03 (s, 2H), 6,82 – 7,42 (m, 8H).
XXc (z XIXc)		90,4	LC/MS: 4,04 min [488 (M+H)].

Methylester kyseliny 4-[[{2-[2-({4-[2-(4-{(terc.-butyl-(dimethyl)silyl]oxy}fenyl)ethyl]benzyl}oxy)fenyl]ethyl}-
-(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoové



Výtěžek: 27 mg (9,1 % teorie)

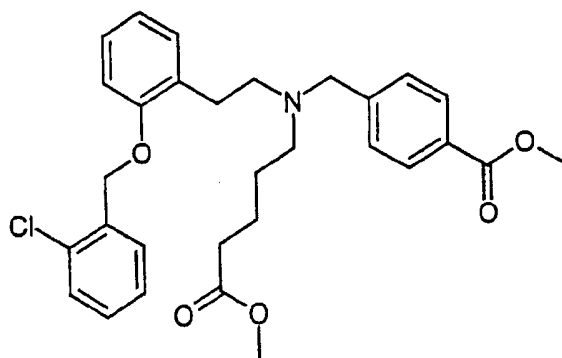
LC/MS: 738 (M+1), $R_T = 3,76$

Podmínky : Sloupec: Symmetry C18 2,1*150 mm; eluent: acetonitril + 0,6 g 30% HCl/1l H₂O; gradient: 10 % acetonitril až 90 % acetonitril; tok: 0,6 ml/min; detektor: UV 210 nm.

Příklady syntesy

P ř í k l a d 1

Methyl-4-{{2-[(2-chlorbenzyl)oxy]fenethyl}-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino}methyl}benzoát (přes způsob D)



193,2 mg (0,484 mmol) methyl-4-{{(2-hydroxyfenethyl)-amino}methyl}benzoátu z příkladu I , 77,9 mg (0,484 mmol) 2-chlorbenzylchloridu a 80,2 mg (0,580 mmol) uhličitanu draselného se zahřívá po dobu 18 hodin ve 2,0 ml acetonitrilu k varu pod zpětným chladičem, načež se vsázka roztřepe s vodou a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Po vysušení pomocí bezvodého síranu hořečnatého a oddestilováním rozpouštědla ve vakuu se surový produkt čistí pomocí mžikové chromatografie na silikagelu (0,04 až 0,063 nm) za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (2 : 1) jako pohyblivé fáze.

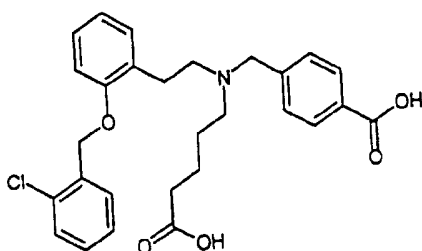
Výtěžek: 245,2 mg (83,5 % teorie)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,40 (m, 4H), 2,15 (t, 2H),

2,40 (dd, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,9 - 7,5 (m, 10H), 7,82 (d, 2H).

P ř í k l a d 2

Kyselina 4-(((4-karboxybutyl)-{2-[(2-chlorbenzyl)oxy]fenethyl}amino)methyl)benzoová (přes způsob E)



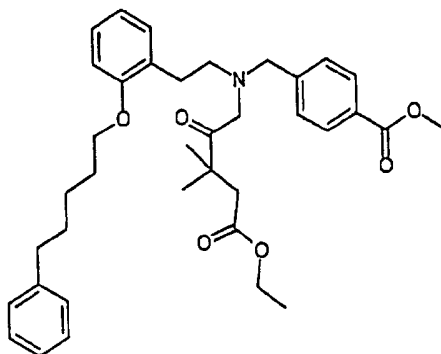
124,8 mg (0,238 mmol) methyl-4-[[{2-[(2-chlorbenzyl)oxy]fenethyl}-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoátu z příkladu 1 se předloží do 0,3 ml methanolu a 0,17 ml vody a smísí se s 0,2 ml 40% roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se míchá po dobu ejdné hodiny při teplotě 60 °C, ochladí se a methylalkohol se ve vakuu oddestiluje. Hodnota pH vodné fáze se upraví přidavkem pufru kyselina citronová/hydroxid sodný na 4 a vzniklá sraženina se odstraní. Rozmícháním ve vroucím cyklohexanu se získá jemně krystalický produkt.

Výtěžek: 65,70 mg (54,4 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,35 (br.m, 4H), 1,98 (br.m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,8 - 7,6 (m, 10H), 7,75 (d, 2H), 13,5 (br.s, 1H).

P ř í k l a d 3

Methyl-4-[(5-ethoxy-3,3-dimethyl-2,5-dioxopentyl)-{2-[(5-fenylpentyl)oxy]fenethyl}amino)methyl]benzoát (přes způsob A)



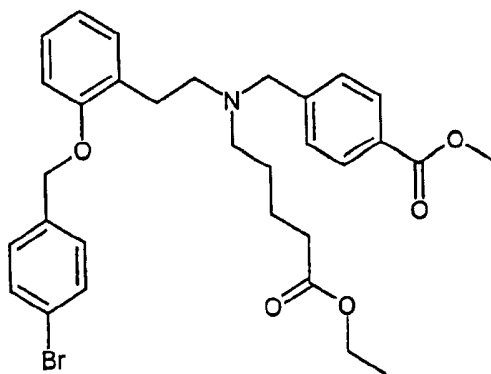
200,0 mg (0,463 mmol) methyl-4-[(2-[(5-fenylpentyl)-oxy]fenethyl}amino)methyl]benzoátu z příkladu V , 116,4 mg (0,463 mol) ethylesteru kyseliny 5-brom-3,3-dimethyllevulové a 58,9 mg (0,56 mmol) uhličitanu sodného se v 1 ml acetonitrilu zahřívá po dobu 18 hodin na teplotu 60 °C . Rospouštědlo se potom na rotační odparce oddestiluje, získaný zbytek se dá do vody a extrahuje se ethylesterem kyseliny octové. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a zahustí se. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu (0,04 až 0,063 nm) za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1).

Výtěžek: 163,1 mg (58,5 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,09 (s, 6H), 1,10 (t, 3H), 1,35 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,70 (s, 2H), 3,75 (s, 3), 3,96 (q, 2H), 6,7 - 6,9 (m, 2H), 7,0 - 7,3 (m, 7H), 7,40 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

P ř í k l a d 4

Methyl-4-[[{2-[(4-brombenzyl)oxy]fenethyl}-(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoát (přes způsob D)



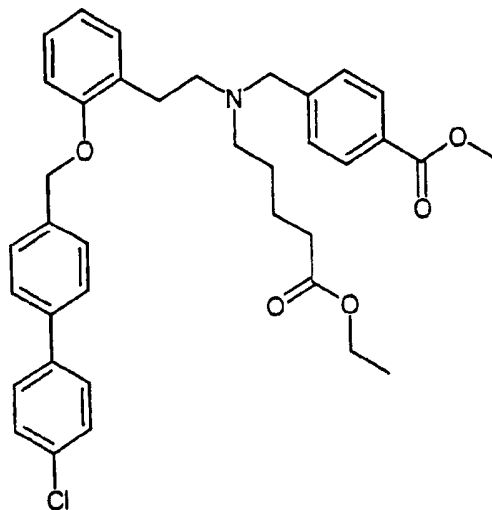
5,00 g (11,0 mmol) methyl-4-[(2-[(4-brombenzyl)oxy]fenethyl)amino]methyl]benzoátu z příkladu VIII , 2,30 g (11,0 mmol) ethylesteru kyseliny 5-bromvalerové a 1,109 g (13,21 mmol) hydrogenuhlíčitanu sodného se ve 30 ml acetonitrilu zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs smísí s vodou a extrahuje se methylenchloridem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Získaný zbytek se čistí na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methylalkoholu (100 : 1) jako pohyblivé fáze. Výtěžek: 5,69 mg (88,1 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,1 (m, 2H), 1,4 (m, 2H), 2,15 (t, 3H), 2,4 (t, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 4,0 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,85 (t, 2H), 7,0 - 7,2 (m, 8H), 7,4 - 7,8 (m), 7,9 (d, 2H)

P ř í k l a d 5

Methyl-4-[[{2-[(4'-chlor-[1,1'-bifenyl]-4-yl)methoxy]fen-

ethyl}}-(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoát (přes způsob F)



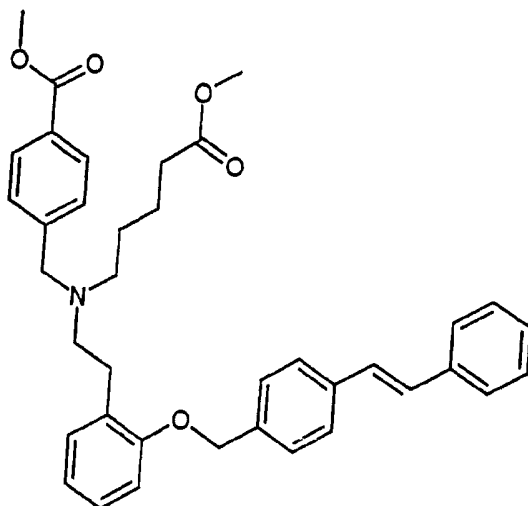
300,0 mg (0,51 mmol) methyl-4-{{[2-[(4-brombenzyl)-oxy]fenethyl}}-(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoátu z příkladu 4 se předloží do 3 ml dimethoxyethanu a postupně se smísí se 101,7 mg (0,62 mmol) kyseliny 4-chlorfenylboronové a 0,57 ml 2 M roztoku uhličitanu sodného. Po přidavku 10,0 mg dichlorbis(trifenylfosfin)palladia(II) se reakční směs zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem, načež se ochladí, smísí se se 20 ml ethylesteru kyseliny octové a postupně se promyje 5% roztokem hydrogenfosforečnanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu hořečnatého a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1) jako pohyblivé fáze. Výtěžek: 240,5 mg (74,3 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,10 (t, 3H), 1,43 (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,97 (q, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,13 (dd, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,5 - 7,7

(m, 8H), 7,83 (d, 2H).

P ř í k l a d 6

Methyl-4-({(5-methoxy-5-oxopentyl)-[2-({4-[(E)-2-fenyl-ethenyl]benzyl}oxy)fenethyl]amino}methyl)benzoát



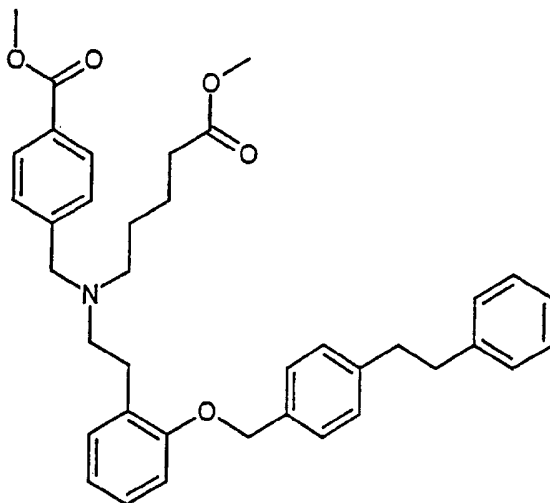
1,0 g (2,50 mmol) methyl-4-{{[(2-hydroxyfenethyl)-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoátu z příkladu I , 0,687 g (3,00 mmol) 4-(chlormethyl)stilbenu a 0,520 g (3,75 mmol) uhličitanu draselného se v 10,0 ml acetonitrilu zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Roztok se potom přefiltruje a rozpouštědlo se ve vakuu oddestiluje. Surový produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (4 : 1) jako pohyblivé fáze.

Výtěžek: 1,32 g (79,9 % teorie) ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆):

δ = 1,4 - 1,6 (m, 4H), 2,17 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,7 - 7,4 (m, 11H), 7,55 (t, 4H), 7,85 (d, 2H).

P ř í k l a d 7

Methyl-4-[(5-methoxy-5-oxopentyl){2-[(4-fenethylbenzyl)-oxy]fenethyl}amino)methyl]benzoát

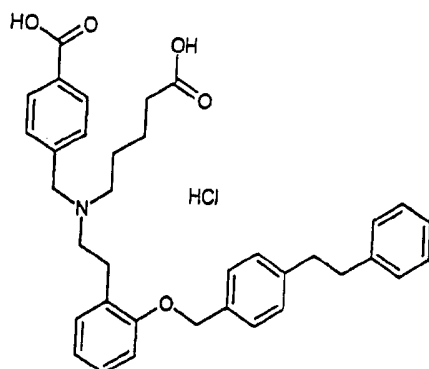


781,8 mg (1,34 mmol) methyl-4-[(5-methoxy-5-oxopentyl)-[2-({4-[(E)-2-fenylethenyl]benzyl}oxy)fenethyl]amino}-methyl]benzoátu z příkladu 6 a 80,0 mg 10% palladia na aktivním uhlí se v 10 ml ethylacetátu hydrogenuje za atmosférického tlaku. o jedné hodině se pojme vypočtené množství vodíku, načež se roztok prefiltruje a rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1) jako pohyblivé fáze. Výtěžek: 309 mg (38,9 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,42 (m, 4H), 2,15 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (s, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,8 - 7,4 (m, 15H), 7,85 (d, 2H).

P ř í k l a d 8

Hydrochlorid kyseliny 4-[(4-karboxybutyl)-{2-[(4-fenethylbenzyl)oxy]fenethyl}amino)methyl]benzoové (přes způsob E)



262,60 mg (0,442 mmol) methyl 4-[(5-methoxy-5-oxopentyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoátu z příkladu 7 se předloží do 2 ml dioxanu, smísí se s 0,2 ml 45% roztoku hydroxidu sodného a zahřívá se po dobu 18 hodin na teplotu 60 °C . Dioxan se za sníženého tlaku oddestiluje, získaný zbytek se vyjme do vody a hodnota pH se upraví pomocí 2 N kyseliny chlorovodíkové na 4 . Získaná sraženina se odfiltruje a usuší. 50 mg produktu se rozpustí ve 2 ml methylenchloridu a 1 ml methylalkoholu, smísí se s 1 ml 4 N roztoku kyseliny chlorovodíkové v dioxanu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se za sníženého tlaku oddestiluje a získaný zbytek se rozmíchá ve směsi diethyletheru a pertoletheru. Výtěžek: 34,0 mg (56,2 % teorie) ve formě bílé krystalické látky

¹H-NMR (300 MHz, d⁴-methanol): δ = 1,52 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,90 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,8 - 7,3 (m, 13H), 7,55 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

P ř í k l a d 8a

Kyselina 4-[(4-karboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]fen-

ethyl}amino)methyl]benzoová

Volná karboxylová kyselina se vyrobí stejným způsobem, ale bez posledního kroku reakce s kyselinou chlorovodíkovou.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1,45$ (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,30 - 3,60 (m), 5,08 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,00 - 7,50 (m, 13H), 12,5 (bs).

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází :

- v příkladě 9 ze sloučeniny z př. I a 5-fenylpentyl-1-bromidu přes způsob D),
- v příkladě 10 ze sloučeniny z př. I a 4-fenylbutyl-1-bromidu přes způsob D),
- v příkladě 11 ze sloučeniny z př. 9 přes způsob E),
- v příkladě 12 ze sloučeniny z př. 10 přes způsob E),
- v příkladě 13 ze sloučeniny z př. III a 4-(chlormethyl)-stilbenu přes způsob D),
- v příkladě 14 ze sloučeniny z př. I a allylbromidu přes způsob D),
- v příkladě 15 ze sloučeniny z př. 14 přes způsob E),
- v příkladě 16 ze sloučeniny z př. I a 4-(chlormethyl)-bifenyly přes způsob D),
- v příkladě 17 ze sloučeniny z př. I a 4-(4'-chlor)-fenoxybenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 18 ze sloučeniny z př. I a 4-ethylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 19 ze sloučeniny z př. I a 4-t-butylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 20 ze sloučeniny z př. I a 4-chlorbenzylchloridu přes způsob D),

- v příkladě 21 ze sloučeniny z př. I a 4-fenylmethyloxybenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 22 ze sloučeniny z př. I a 4-methoxybenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 23 ze sloučeniny z př. I a 3-trifluormethylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 24 ze sloučeniny z př. I a -allylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 25 ze sloučeniny z př. I a 3-brom-1-propinu přes způsob D),
- v příkladě 26 ze sloučeniny z př. I a 4-methylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 27 ze sloučeniny z př. 16 přes způsob E),
- v příkladě 28 ze sloučeniny z př. 17 přes způsob E),
- v příkladě 29 ze sloučeniny z př. 18 přes způsob E),
- v příkladě 30 ze sloučeniny z př. 19 přes způsob E),
- v příkladě 31 ze sloučeniny z př. 20 přes způsob E),
- v příkladě 32 ze sloučeniny z př. 21 přes způsob E),
- v příkladě 33 ze sloučeniny z př. 6 přes způsob E),
- v příkladě 34 ze sloučeniny z př. 22 přes způsob E),
- v příkladě 35 ze sloučeniny z př. 23 přes způsob E),
- v příkladě 36 ze sloučeniny z př. 24 přes způsob E),
- v příkladě 37 ze sloučeniny z př. 25 přes způsob E),
- v příkladě 38 ze sloučeniny z př. 26 přes způsob E),
- v příkladě 39 ze sloučeniny z př. V a ethylesteru kyseliny 6-bromhexanové přes způsob A),
- v příkladě 40 ze sloučeniny z př. 39 přes způsob E),
- v příkladě 41 ze sloučeniny z př. V a ethylesteru kyseliny 4-brombutanové přes způsob A),
- v příkladě 42 ze sloučeniny z př. V a ethylesteru kyseliny 4-brom-2-butenové přes způsob A),
- v příkladě 43 ze sloučeniny z př. V a methylesteru kyseliny 3-brompropanové přes způsob A),

- v příkladě 44 ze sloučeniny z př. V a diethylesteru kyseliny (3-brompropyl)malonové přes způsob A),
- v příkladě 45 ze sloučeniny z př. V a N-ethoxykarbonyl-methyl)-2-chloracetamid přes způsob A),
- v příkladě 46 ze sloučeniny z př. 45 přes způsob E),
- v příkladě 47 ze sloučeniny z př. VI a ethylesteru kyseliny 5-brompentanové přes způsob A),
- v příkladě 48 ze sloučeniny z př. VI a ethylesteru kyseliny 6-bromhexanové přes způsob A),
- v příkladě 49 ze sloučeniny z př. VII a ethylesteru kyseliny 6-bromhexanové přes způsob A),
- v příkladě 50 ze sloučeniny z př. 41 přes způsob E),
- v příkladě 51 ze sloučeniny z př. 42 přes způsob E),
- v příkladě 52 ze sloučeniny z př. 44 přes způsob E),
- v příkladě 53 ze sloučeniny z př. 43 přes způsob E),
- v příkladě 54 ze sloučeniny z př. 47 přes způsob E),
- v příkladě 55 ze sloučeniny z př. 48 přes způsob E),
- v příkladě 56 ze sloučeniny z př. 49 přes způsob E),
- v příkladě 57 ze sloučeniny z př. 4 přes způsob E),
- v příkladě 58 ze sloučeniny z př. I a 4-cyklohexylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 59 ze sloučeniny z př. I a 4-(4,5,6-trichlorpyrimidin-2-yl)benzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 60 ze sloučeniny z př. I a 4-(2-trifluormethylthiazol-4-yl)benzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 61 ze sloučeniny z př. I a 5-(4-methoxyfenyl)-3-chlormethyl-1,2,4-oxadiazolu přes způsob D),
- v příkladě 62 ze sloučeniny z př. I a 2-fenyl-4-chlormethylthiazolu přes způsob D),
- v příkladě 63 ze sloučeniny z př. I a 4-1,2,3-thiadiazol-

- v příkladě 64 ze sloučeniny z př. I a 4-trifluormethyl-merkaptyl-benzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 65 ze sloučeniny z př. I a 4-fluor-3-fenoxy-benzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 66 ze sloučeniny z př. I a 2-chlormethyl-5,6,7,8-tetrahydronaftalenu přes způsob D),
- v příkladě 67 ze sloučeniny z př. I a (4-chlormethyl)-stilbenu přes způsob D),
- v příkladě 68 ze sloučeniny z př. I a 4-nitrobenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 69 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 4-methyl-fenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 70 ze sloučeniny z př. 58 přes způsob E),
- v příkladě 71 ze sloučeniny z př. 59 přes způsob E),
- v příkladě 72 ze sloučeniny z př. 60 přes způsob E),
- v příkladě 73 ze sloučeniny z př. 62 přes způsob E),
- v příkladě 74 ze sloučeniny z př. 64 přes způsob E),
- v příkladě 75 ze sloučeniny z př. 65 přes způsob E),
- v příkladě 76 ze sloučeniny z př. 66 přes způsob E),
- v příkladě 77 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 4-methoxy-fenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 78 ze sloučeniny z př. I a 4-fenylaminokarbonylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 79 ze sloučeniny z př. I a 2-(4-chlorfenyl)-4-chlormethylthiazolu přes způsob D),
- v příkladě 80 ze sloučeniny z př. I a 4-fenoxybutyloxy-benzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 81 ze sloučeniny z př. I a 3-fenoxybenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 82 ze sloučeniny z př. I a 4-(4,6-dichlorpyrimidin-2-yl)-merkaptobenzylchloridu přes

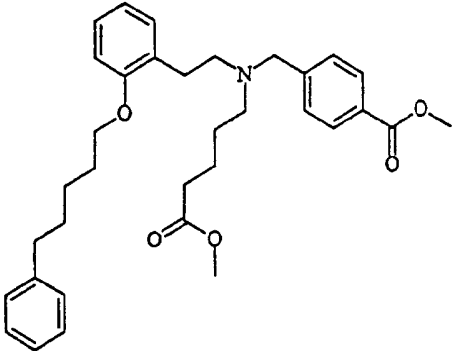
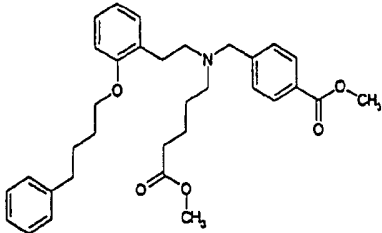
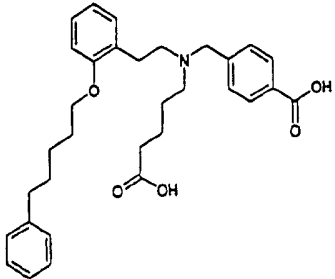
- způsob D),
- v příkladě 83 ze sloučeniny z př. I a 4-(4-kyanofenoxy)-benzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 84 ze sloučeniny z př. I a 4-(4-trifluormethylfenoxy)benzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 85 ze sloučeniny z př. I a 4-(4-tolylsulfonylemethyl)benzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 86 ze sloučeniny z př. 84 přes způsob E),
- v příkladě 87 ze sloučeniny z př. 5 přes způsob E),
- v příkladě 88 ze sloučeniny z př. 77 přes způsob E),
- v příkladě 89 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-thiofenboronové přes způsob F),
- v příkladě 90 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-chlorfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 91 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-methylkarbonylaminofenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 92 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 2-methoxyfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 93 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-nitrofenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 94 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 2,4-dichlorfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 95 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-methylfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 96 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-chlor-4-fluorfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 97 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 3-aminofenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 98 ze sloučeniny z př. V a methylesteru kyseliny 4-(2-bromethyloxy)benzoové přes způsob A) a E),
- v příkladě 99 ze sloučeniny z př. 67 přes způsob E),
- v příkladě 100 ze sloučeniny z př. IX a 4-cyklohexylben-

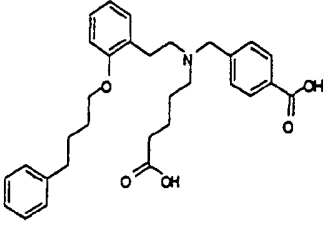
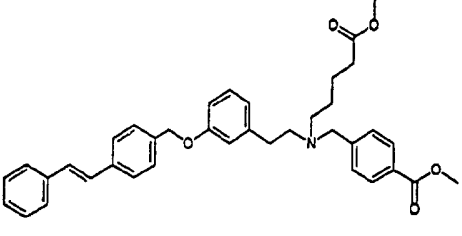
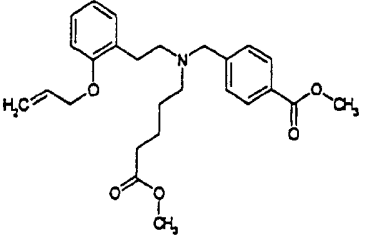
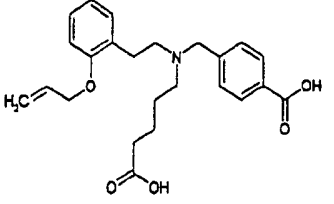
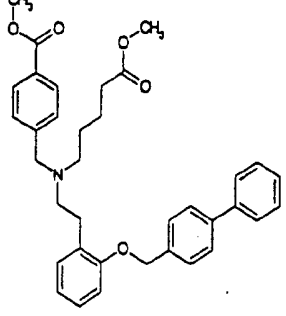
- zylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 101 ze sloučeniny z př. IX a oktylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 102 ze sloučeniny z př. 100 přes způsob E),
- v příkladě 103 ze sloučeniny z př. 101 přes způsob E),
- v příkladě 104 ze sloučeniny z př. 94 přes způsob E),
- v příkladě 105 ze sloučeniny z př. 4 a kyseliny 4-fluorfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 106 ze sloučeniny z př. 105 přes způsob E),
- v příkladě 107 ze sloučeniny z př. I a 1,5-dibrompentanu přes způsob D),
- v příkladě 108 ze sloučeniny z př. I a 1,2-dibromethanu přes způsob D),
- v příkladě 109 ze sloučeniny z př. IX a 4-ethylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 110 ze sloučeniny z př. IX a 4-butylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 111 ze sloučeniny z př. I a 2-[4-(chlormethyl)-fenyl]-5-methyl-1,3-benzoxazolu přes způsob D),
- v příkladě 112 ze sloučeniny z př. I a 4-fenylthiobenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 113 ze sloučeniny z př. X a 4-(chlormethyl)-4'-propyl-1,1'-bifenylu přes způsob D),
- v příkladě 114 ze sloučeniny z př. I a 4-(chlormethyl)-4'-propyl-1,1'-bifenylu přes způsob D),
- v příkladě 115 ze sloučeniny z př. 114 přes způsob E),
- v příkladě 116 ze sloučeniny z př. 113 přes způsob E),
- v příkladě 117 ze sloučeniny z př. 112 přes způsob E),
- v příkladě 118 ze sloučeniny z př. 111 přes způsob E),
- v příkladě 119 ze sloučeniny z př. 109 přes způsob E),
- v příkladě 120 ze sloučeniny z př. 110 přes způsob E),
- v příkladě 121 ze sloučeniny z př. I a 1-(chlormethyl)-4-

- [2-(4-fluorfenyl)ethyl]benzenu přes způsob D),
- v příkladě 122 ze sloučeniny z př. IX a 4-methoxybenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 123 ze sloučeniny z př. 122 přes způsob E),
- v příkladě 124 ze sloučeniny z př. IX a 4-methoxyethoxybenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 125 ze sloučeniny z př. 124 přes způsob E),
- v příkladě 126 ze sloučeniny z př. 121 přes způsob E),
- v příkladě 127 ze sloučeniny z př. IX a 4-butoxybenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 128 ze sloučeniny z př. 127 přes způsob E),
- v příkladě 129 ze sloučeniny z př. IX a 4-isopropylbenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 130 ze sloučeniny z př. 129 přes způsob E),
- v příkladě 131 ze sloučeniny z př. IX a 4-ethoxybenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 132 ze sloučeniny z př. 131 přes způsob E),
- v příkladě 133 ze sloučeniny z př. X a 2-(chlormethyl)-1-benzothiofenu přes způsob D),
- v příkladě 134 ze sloučeniny z př. 131 přes způsob E),
- v příkladě 135 ze sloučeniny z př. X a 4-brombenzylbromidu přes způsob D),
- v příkladě 136 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-methylfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 137 ze sloučeniny z př. I a 4-(chlormethyl)-4'-trifluoromethoxyfenyl přes způsob D),
- v příkladě 138 ze sloučeniny z př. 137 přes způsob E),
- v příkladě 139 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 1,3-benzodioxol-5-yl-boronové přes způsob F),
- v příkladě 140 ze sloučeniny z př. 139 přes způsob E),
- v příkladě 141 ze sloučeniny z př. 136 přes způsob E),
- v příkladě 142 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-kyano-

- benzylboronové přes způsob F),
- v příkladě 143 ze sloučeniny z př. 142 přes způsob E),
- v příkladě 144 ze sloučeniny z př. I a 4-(chlormethyl)-4'-methoxyethoxyfenyl přes způsob D),
- v příkladě 145 ze sloučeniny z př. 144 přes způsob E),
- v příkladě 146 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-trifluormethylfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 147 ze sloučeniny z př. 146 přes způsob E),
- v příkladě 148 ze sloučeniny z př. I a 2-[4-(chlormethyl)-fenyl]-5-methylpyridinu přes způsob D),
- v příkladě 149 ze sloučeniny z př. 148 přes způsob E),
- v příkladě 150 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 2,4-difluorfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 151 ze sloučeniny z př. 150 přes způsob E),
- v příkladě 152 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-ethoxyfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 153 ze sloučeniny z př. 152 přes způsob E),
- v příkladě 154 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 3-kyanofenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 155 ze sloučeniny z př. 154 přes způsob E),
- v příkladě 156 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 3,5-difluorfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 157 ze sloučeniny z př. 156 přes způsob E),
- v příkladě 158 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 4-t-butylfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 159 ze sloučeniny z př. 158 přes způsob E),
- v příkladě 160 ze sloučeniny z př. 135 a kyseliny 2,3-difluorfenylboronové přes způsob F),
- v příkladě 161 ze sloučeniny z př. 160 přes způsob E),
- v příkladě 162 ze sloučeniny z př. X a 2-(3-chlorpropyl)-1,3-benzoxazolu přes způsob D),
- v příkladě 163 ze sloučeniny z př. 162 přes způsob E),
- v příkladě 164 ze sloučeniny z př. X a 4-t-butyl-2,6-di-

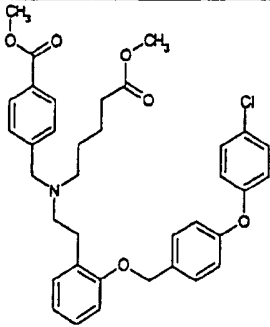
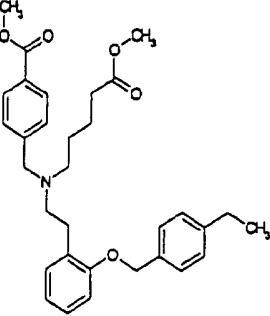
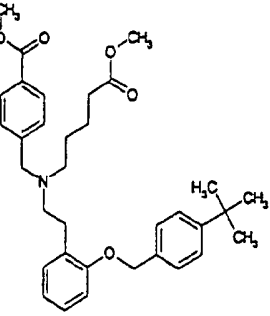
- methylobenzylchloridu přes způsob D),
- v příkladě 165 ze sloučeniny z př. 164 přes způsob E),
- v příkladě 166 ze sloučeniny z př. X a 2-[4-(chlormethyl)-
fenyl]-1,3-benzoxazolu přes způsob D),
- v příkladě 167 ze sloučeniny z př. 166 přes způsob E),
- v příkladě 168 ze sloučeniny z př. X a 2-(3-chlorbutyl)-
-1,3-benzoxazolu přes způsob D),
- v příkladě 169 ze sloučeniny z př. 168 přes způsob E),
- v příkladě 170 ze sloučeniny z př. X a brommethylcyklohe-
xanu přes způsob D),
- v příkladě 171 ze sloučeniny z př. 170 přes způsob E),
- v příkladě 172 ze sloučeniny z př. X a bromethylcyklohe-
xanu přes způsob D),
- v příkladě 173 ze sloučeniny z př. 172 přes způsob E),
- v příkladě 174 ze sloučeniny z př. X a brompropylcyklohe-
xanu přes způsob D),
- v příkladě 175 ze sloučeniny z př. 174 přes způsob E),
- v příkladě 176 ze sloučeniny z př. X a nonylbromidu přes
způsob D),
- v příkladě 177 ze sloučeniny z př. 176 přes způsob E),
- v příkladě 178 ze sloučeniny z př. X a 5-methylhexylbro-
midu přes způsob D),
- v příkladě 179 ze sloučeniny z př. 178 přes způsob E),
- v příkladě 180 ze sloučeniny z př. XI a 1-(chlormethyl)-
-4-(2-fenylethyl)benzenu přes způsob D),
- v příkladě 181 ze sloučeniny z př. XII a 4-(chlormethyl)-
-4'-methoxy-1,1'-bifenylu přes způsob D),
- v příkladě 182 ze sloučeniny z př. 181 přes způsob E),
- v příkladě 183 ze sloučeniny z př. XIII a methylesteru
kyseliny 5-bromvalerové analogicky I.2
- v příkladě 184 ze sloučeniny z př. 183 a kyseliny tri-
fluoroctové

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
9		2,40(dd), 2,57(m), 2,72(m), 3,53(s), 3,60(s), 3,82(s), 3,82(s)
10		2,41(dd), 2,59(m), 2,73(m), 3,54(s), 3,63(s), 3,84(s), 3,83(s)
11		2,45(dd), 2,55(m), 2,68(m), 3,62(s), 3,85(t), 12,3(br.s)

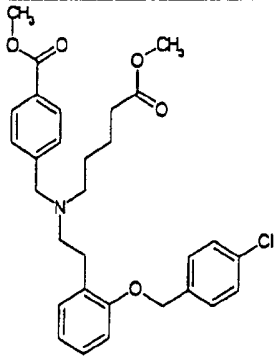
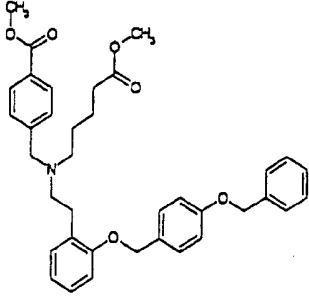
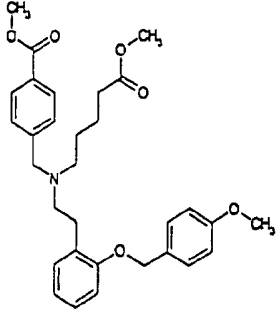
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
12		2,43(dd), 2,57(m), 2,66(m), 3,64(s), 3,87(t), 12,3(br.s)
13		592 (M+1), Rt=4,23
14		2,40(dd), 2,57(m), 2,72(m), 3,53(s), 3,60(s), 3,82(s), 3,89(d)
15		2,44(dd), 2,56(m), 2,65(m), 3,65(s), 3,87(d), 12,3(br.s)
16		2,40(dd), 2,57(m), 2,72(m), 3,53(s), 3,60(s), 3,82(s), 5,08(s)

13.03.02

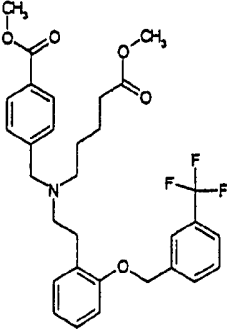
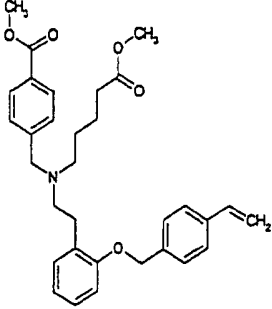
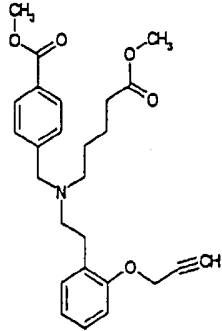
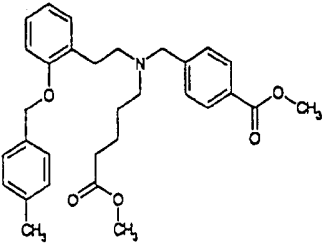
- 123 -

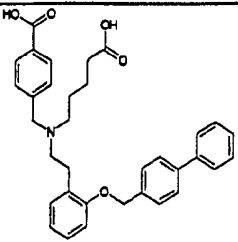
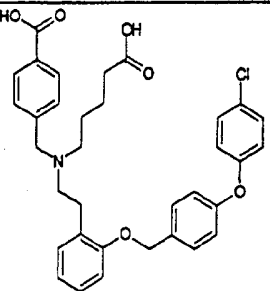
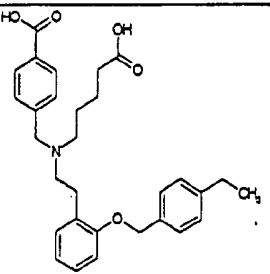
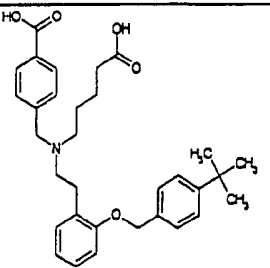
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
17		2,42(dd), 2,59(m), 2,73(m), 3,54(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,10(s)
18		2,41(dd), 2,55(m), 2,70(m), 3,55(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,08(s)
19		2,39(dd), 2,59(m), 2,70(m), 3,55(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,10(s)

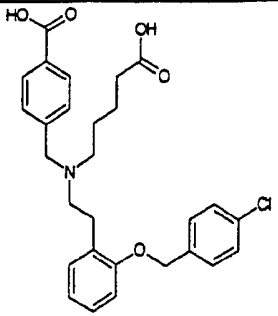
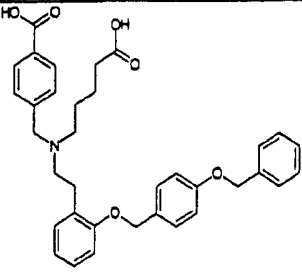
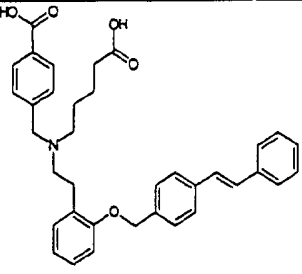
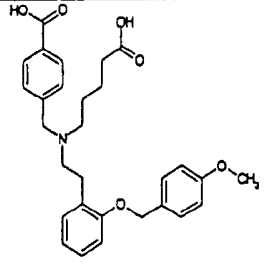
13.03.02

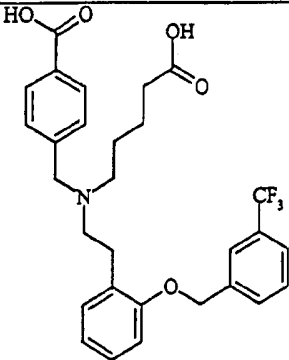
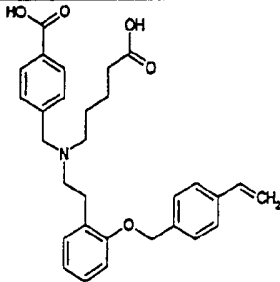
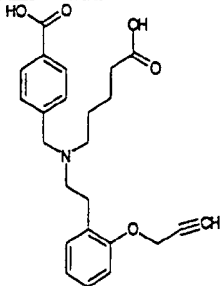
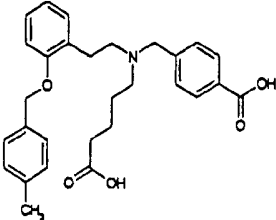
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
20		2,40(dd), 2,55(m), 2,74(m), 3,52(s), 3,55(s), 3,75(s), 5,05(s)
21		2,44(dd), 2,58(m), 2,69(m), 3,55(s), 3,64(s), 3,83(s), 5,06(s)
22		2,39(dd), 2,59(m), 2,70(m), 3,55(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,10(s)

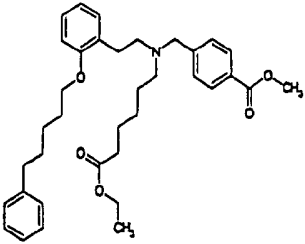
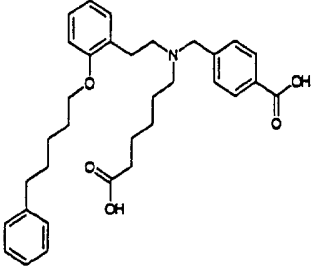
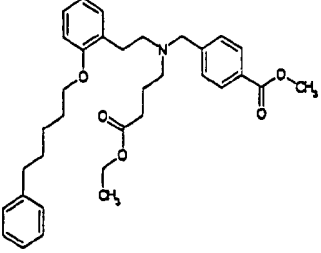
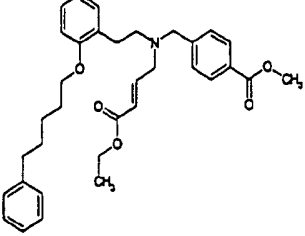
13.03.02

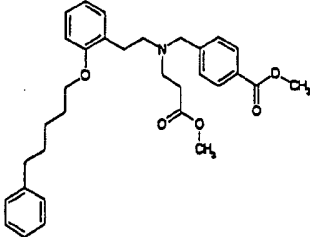
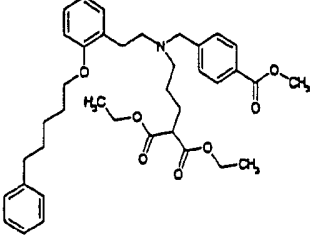
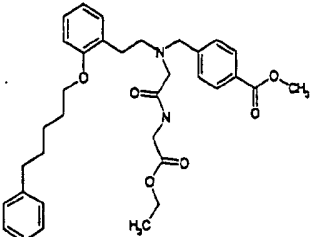
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
23		2,42(dd), 2,59(m), 2,73(m), 3,54(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,10(s)
24		2,41(dd), 2,55(m), 2,70(m), 3,55(s), 3,62(s), 3,84(s), 5,08(s)
25		2,40(dd), 2,57(m), 2,72(m), 3,53(s), 3,60(s), 3,82(s), 3,91(d)
26		2,40(dd), 2,57(m), 2,72(m), 3,53(s), 3,60(s), 3,82(s), 5,08(s)

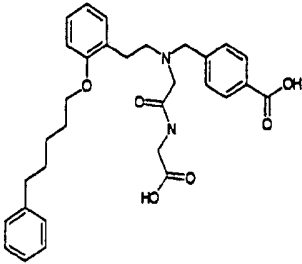
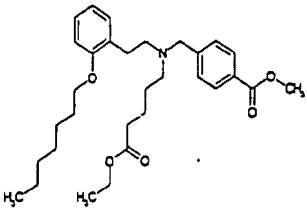
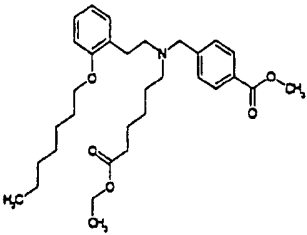
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
27		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)
28		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)
29		2,40(dd), 2,62(m), 2,72(m), 3,63(s), 5,05(s), 12,3(br.s)
30		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)

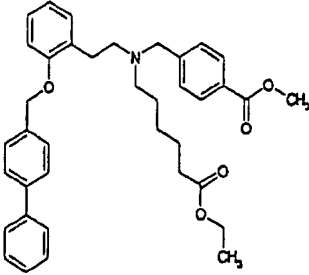
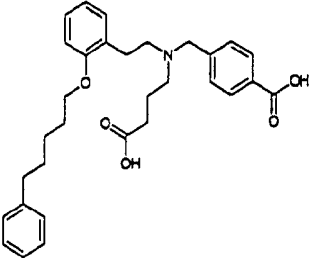
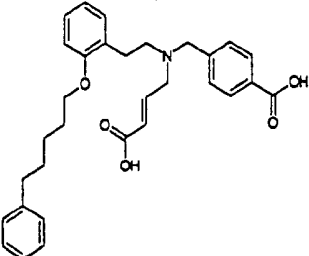
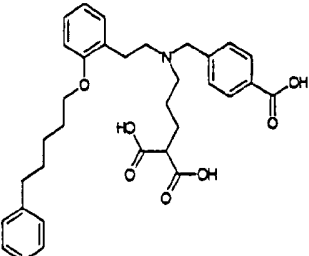
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
31		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)
32		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)
33		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)
34		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)

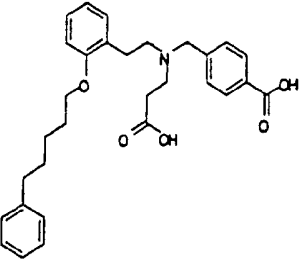
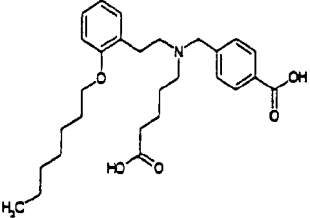
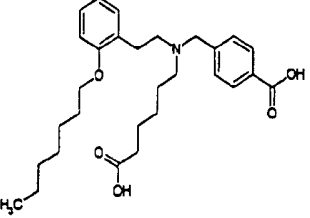
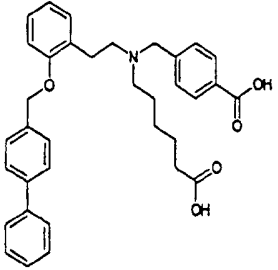
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
35		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s)
36		2,43(dd), 2,61(m), 2,75(m), 3,61(s), 5,03(s), 12,3(br.s)
37		2,44(dd), 2,56(m), 2,65(m), 3,65(s), 3,90(d), 12,3(br.s)
38		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
39		1,00-1,20 (m), 1,30-1,60 (m), 2,20 (t), 2,30-2,70 (m), 3,60 (s), 3,80 (m), 4,00 (q), 6,80 (m), 7,00-7,30 (m), 7,40 (d), 7,90 (d)
40		1,22 (m), 1,40 (m), 1,60 (m), 2,15 (t), 2,40-2,60 (m), 2,70 (m), 3,65 (s), 3,86 (t), 6,75-6,9 (m), 7,0-7,3 (m), 7,35 (d), 7,90 (d), 12,30 (bs).
41		546 (M+1), Rt=4,01
42		544 (M+1), Rt=4,12

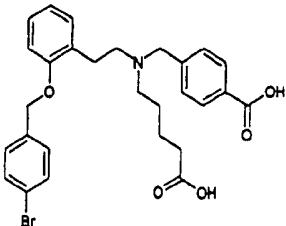
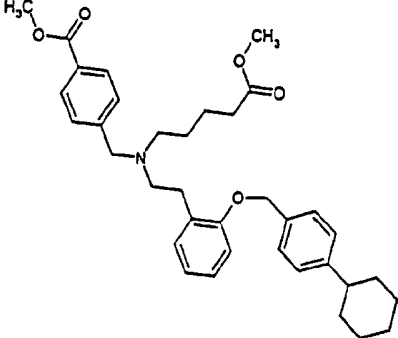
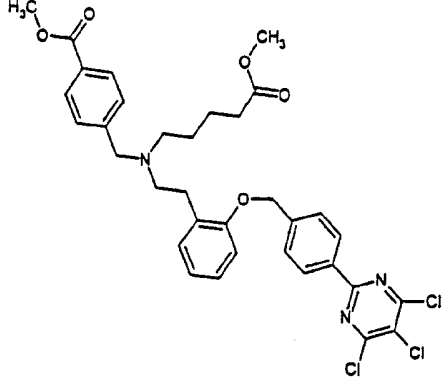
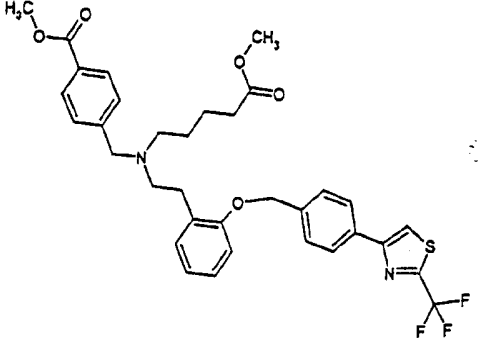
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
43		518(M+1), Rt=4,27
44		518(M+1), Rt=4,25
45		575(M+1), Rt=4,34

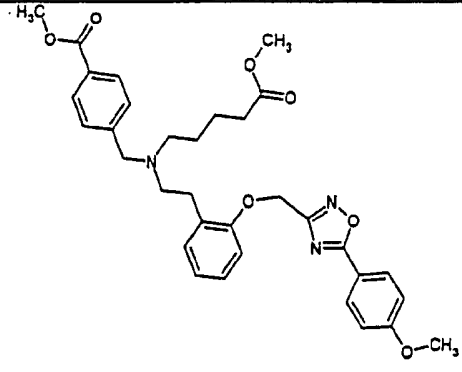
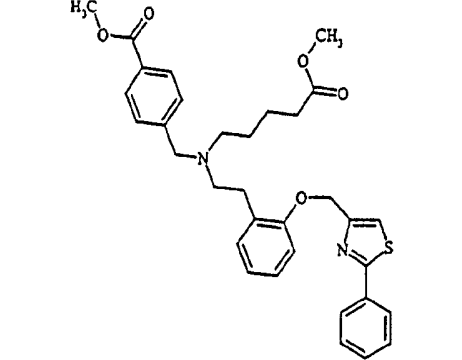
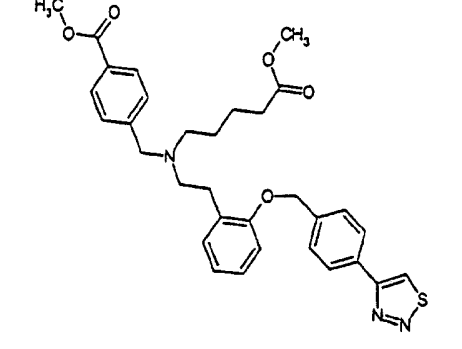
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
46		1,35 (m), 1,60 (m), 2,45 (s), 2,60 (m), 2,75 (m), 3,15 (s), 3,75 (s), 3,85 (t), 6,7-6,9 (m), 7,0-7,1 (m), 7,3 (d), 7,45 (d), 7,85 (d)
47		1,0-1,6 (m), 2,2 (t), 2,4 (m), 2,55 (m), 2,60 (m), 3,65 (s), 3,85 (s), 4,05 (q), 6,8-6,9 (m), 7,0-7,2 (m), 7,4 (d), 7,9 (d)
48		1,0-1,6 (m), 2,2 (t), 2,4 (m), 2,55 (m), 2,60 (m), 3,65 (s), 3,85 (s), 4,05 (q), 6,8-6,9 (m), 7,0-7,2 (m), 7,4 (d), 7,9 (d)

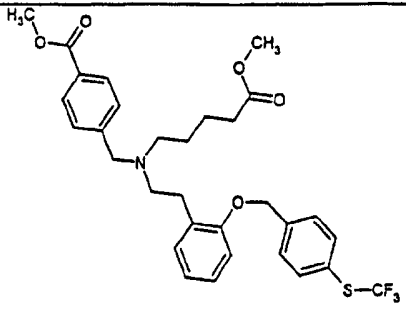
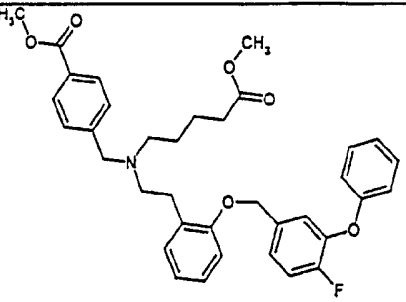
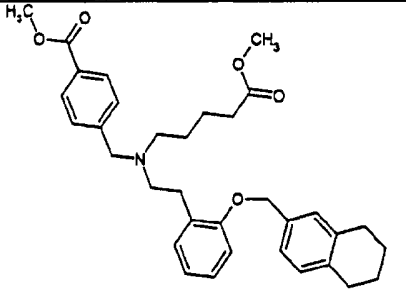
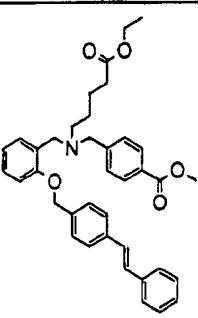
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
49		1,1 (m), 1,4 (m), 2,15 (t), 2,4 (t), 2,6 (m), 2,8 (m), 3,63 (s), 3,80 (s), 4,0(q), 5,10 (s), 6,85 (t), 7,0-7,2 (m), 7,4-7,8 (m), 7,9 (d)
50		504 (M+1), Rt=3,30
51		502 (M+1), Rt=3,34
52		562 (M+1), Rt=3,31

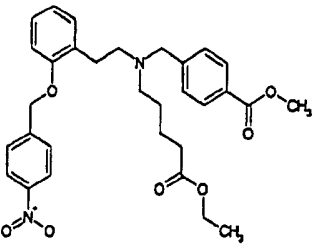
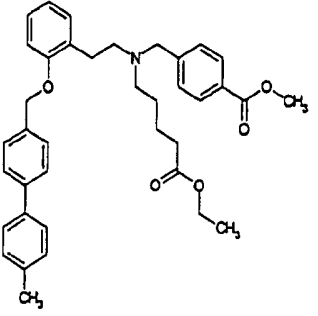
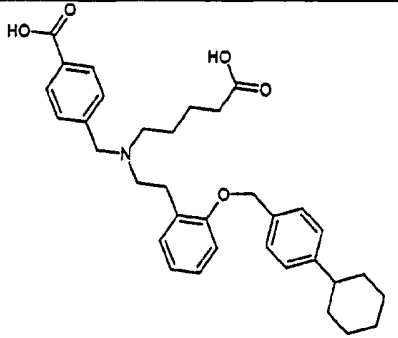
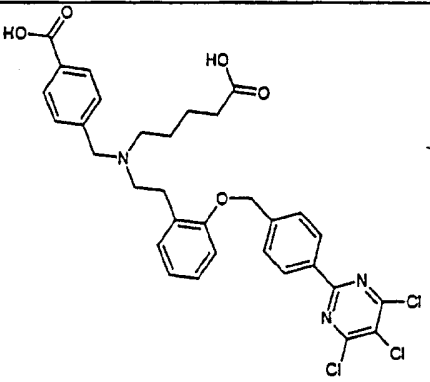
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
53		490 (M+1), Rt=3,34
54		1,0-1,6 (m), 2,2 (t), 2,4 (m), 2,55 (m), 2,60 (m), 3,65 (s), 3,85 (s), 4,05 (q), 6,8-6,9 (m), 7,0-7,2 (m), 7,4 (d), 7,9 (d), 12,5 (br. S)
55		1,0-1,6 (m), 2,2 (t), 2,4 (m), 2,55 (m), 2,60 (m), 3,65 (s), 3,85 (s), 4,05 (q), 6,8-6,9 (m), 7,0-7,2 (m), 7,4 (d), 7,9 (d), 12,5 (br. S)
56		1,2 (m), 1,4 (m), 1,7 (m), 2,1 (t), 3,0-3,3 (m), 4,4 (s), 5,15 (s), 7,0-7,8 (m), 8,0 (d), 12,5 (br. s)

13.03.02

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
57		1,4 (m), 2,1 (m), 2,3-2,7 (m), 3,65 (m), 5,05 (s), 7,0-7,8 (m), 12,4 (br. s)
58		572 (M+1), Rt=3,43
59		670 (M+1), Rt=3,39
60		641 (M+1), Rt=3,79

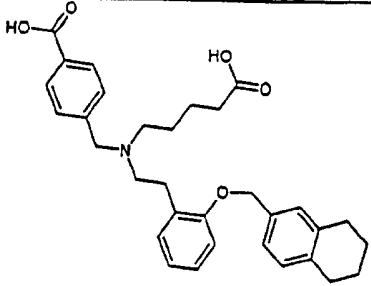
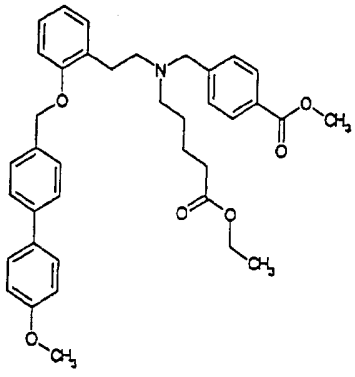
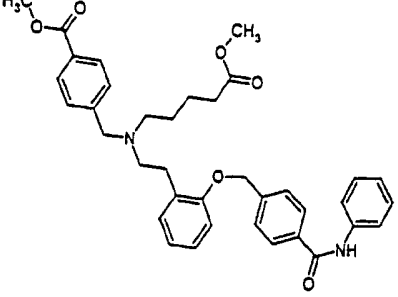
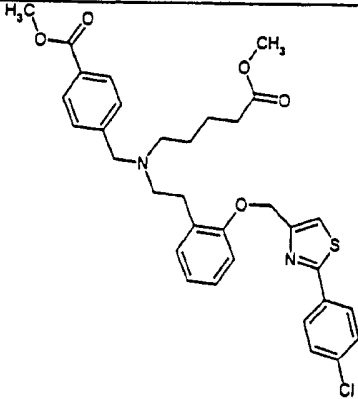
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
61		588 (M+1), Rt=3,45
62		573 (M+1), Rt=3,51
63		574 (M+1), Rt=3,40

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
64		590 (M+1), Rt=3,74
65		600 (M+1), Rt=3,72
66		544 (M+1), Rt=3,74
67		592 (M+1), Rt=3,70

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
68		1,1 (m), 1,4 (m), 2,15 (t), 2,4 (t), 2,6 (m), 2,8 (m), 3,63 (s), 3,80 (s), 4,0(q), 5,10 (s), 6,85 (t), 7,0-7,2 (m), 7,4-7,8 (m), 7,9 (d)
69		594 (M+1), Rt=3,39
70		544 (M+1), Rt=3,62
71		643 (M+1), Rt=3,30

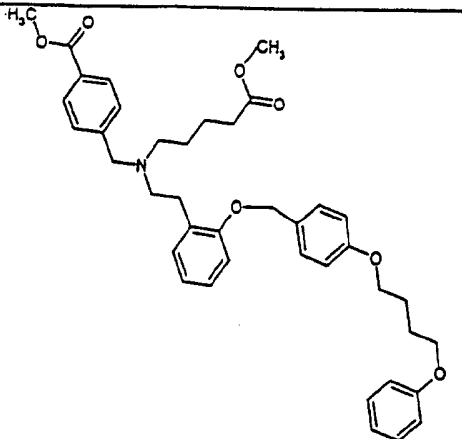
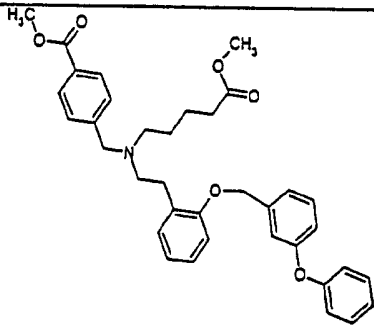
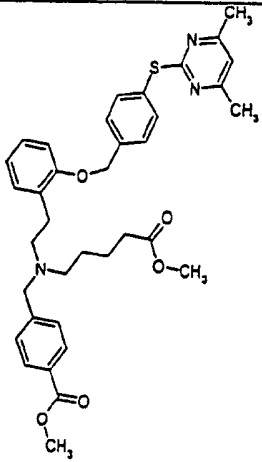
- 138 -

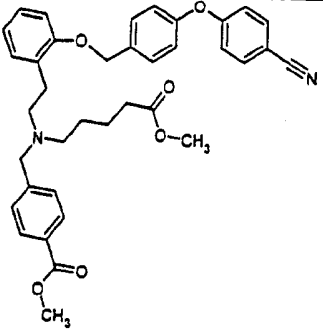
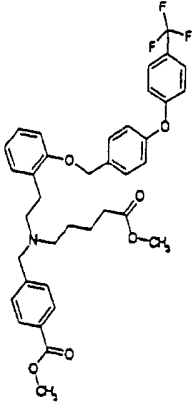
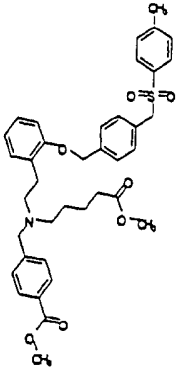
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
72		612 (M+1), Rt=3,47
73		545 (M+1), Rt=3,18
74		562 (M+1), Rt=3,39
75		572 (M+1), Rt=3,40

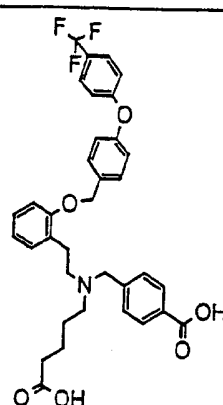
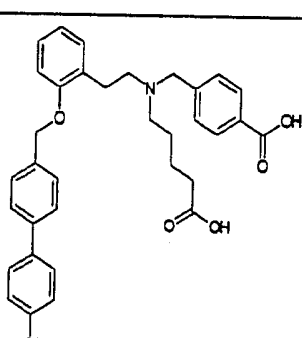
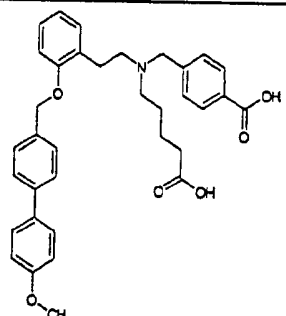
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
76		516 (M+1), Rt=3,38
77		610 (M+1), Rt=3,41
78		609 (M+1), Rt=3,39
79		608 (M+1), Rt=3,43

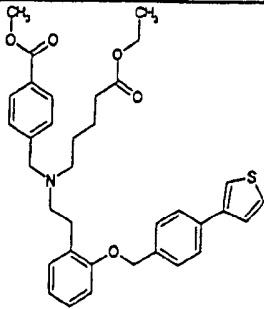
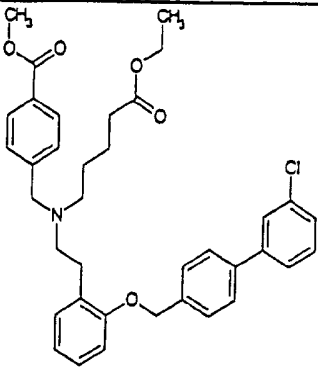
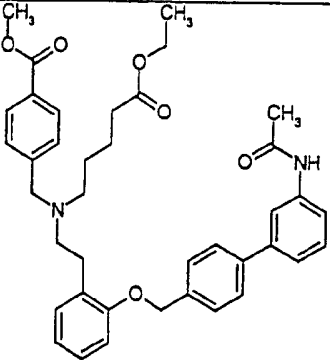
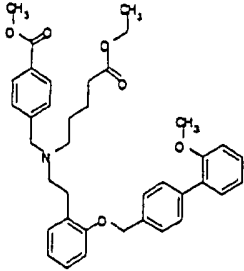
13.03.02

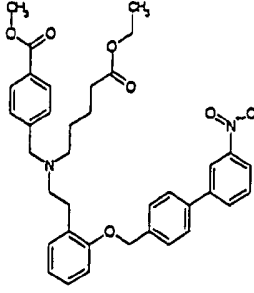
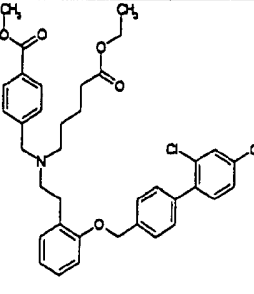
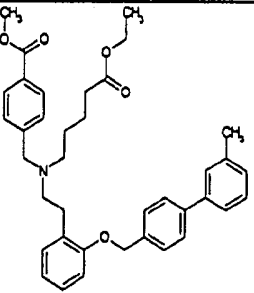
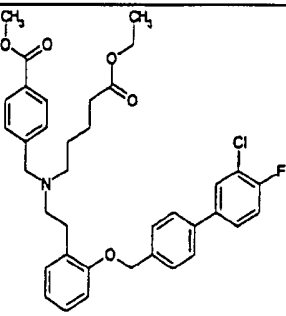
- 140 -

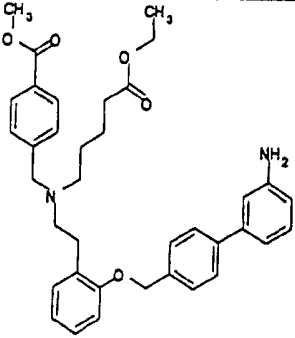
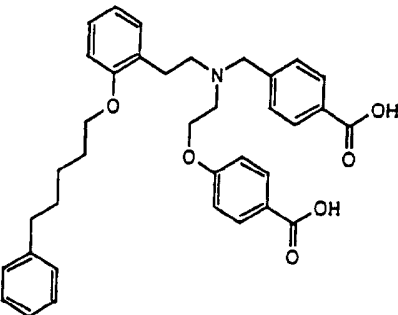
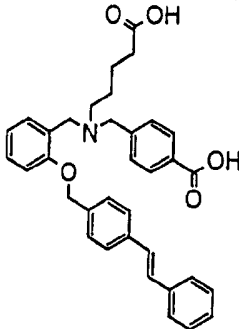
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
80		654 (M+1), Rt=3,45
81		582 (M+1), Rt=3,34
82		628 (M+1), Rt= 3,19

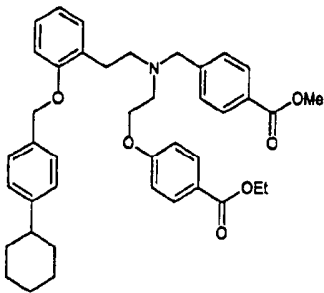
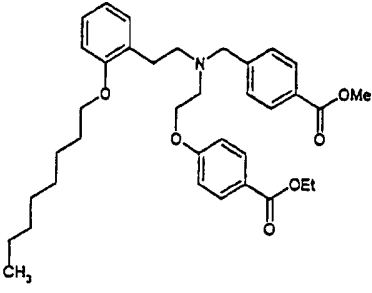
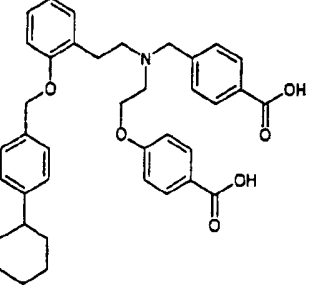
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
83		607 (M+1), Rt=3,22
84		650 (M+1), Rt= 4,01
85		658 (M+1), Rt= 3,85

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
86		622 (M+1), Rt= 3,62
87		1,2 (m), 1,4 (m), 1,7 (m), 2,1 (t), 3,0-3,3 (m), 4,4 (s), 5,15 (s), 7,0-7,8 (m), 8,0 (d), 12,5 (br. s)
88		1,2 (m), 1,4 (m), 1,7 (m), 2,1 (t), 3,0-3,3 (m), 3,9 (s), 4,4 (s), 5,15 (s), 7,0-7,8 (m), 8,0 (d), 12,5 (br. s)

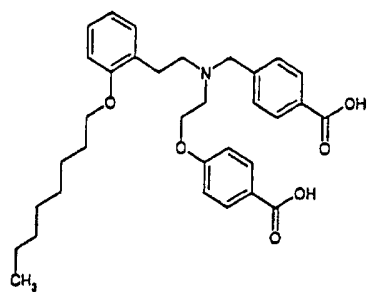
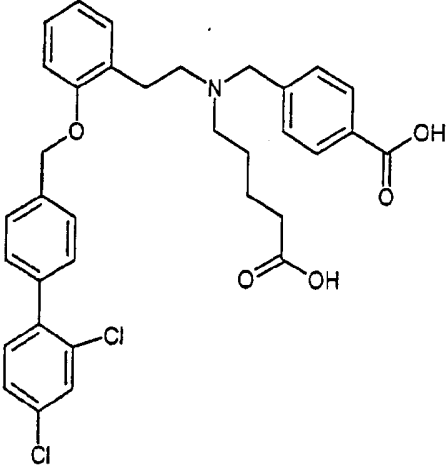
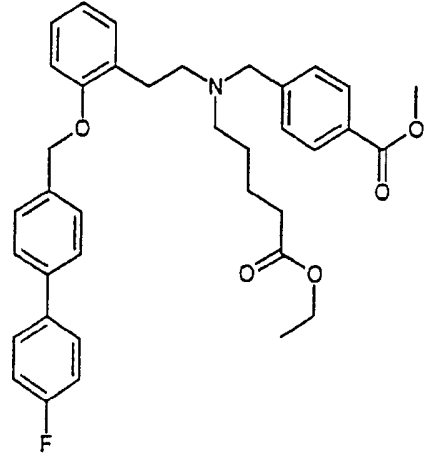
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
89		586 (M+1), Rt=4,21
90		615 (M+1), Rt=4,19
91		637 (M+1), Rt= 4,30
92		610 (M+1), Rt= 4,25

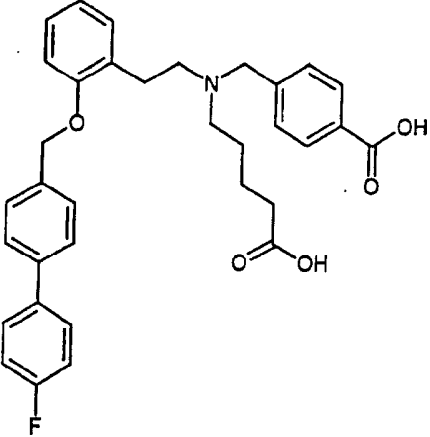
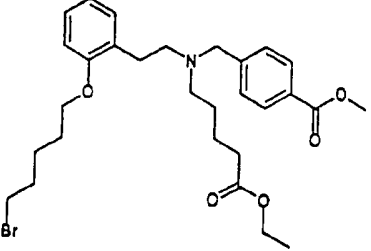
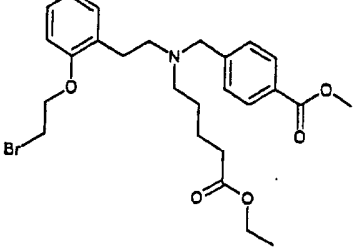
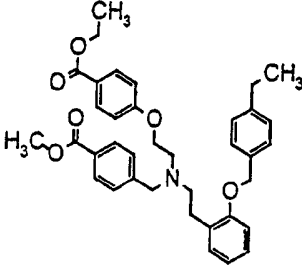
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
93		625 (M+1), Rt= 4,19
94		649 (M+1), Rt= 4,25
95		594 (M+1), Rt= 4,33
96		633 (M+1), Rt= 4,23

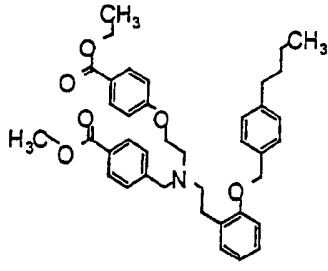
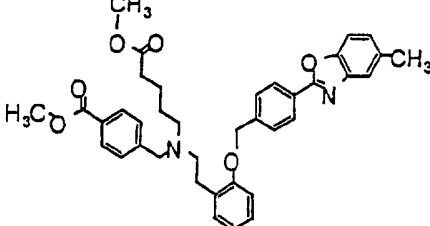
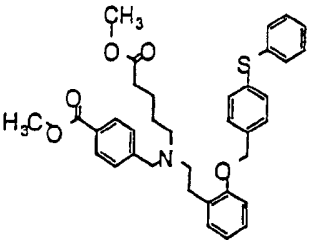
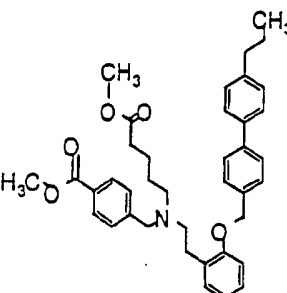
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
97		595 (M+1), Rt=3,23
98		582 (M+1), Rt=3,45
99		550 (M+1), Rt= 3,38

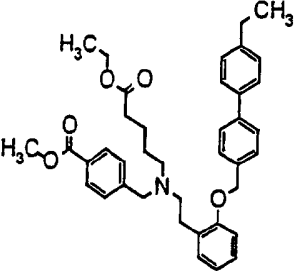
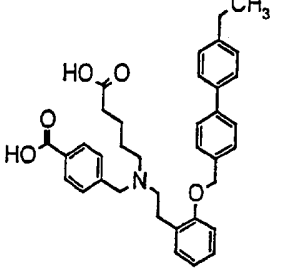
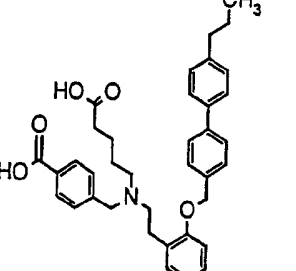
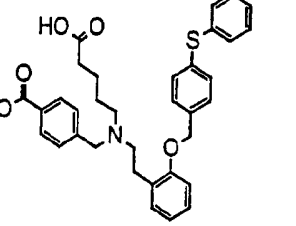
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
100		1,30 (t, 3H), 1,50-2,00 (m, 10H), 2,50 (m, 1H), 2,90 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,40 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).
101		0,90 (m, 3H), 1,20-1,80 (m, 15H), 2,80 (s, 4H), 3,00 (t, 3H), 3,80-3,90 (m, 7H), 4,05 (t, 2H), 4,40 (q, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).
102		1,40-1,20 (m, 5H), 1,60-1,90 (m, 5H), 2,40 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,90 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 7,30 (m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

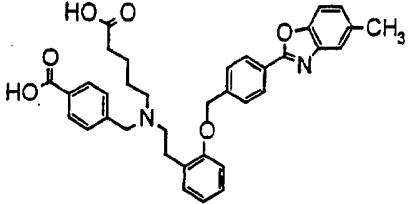
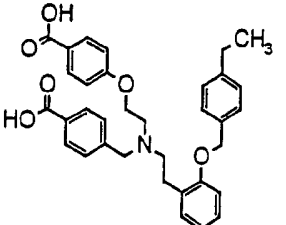
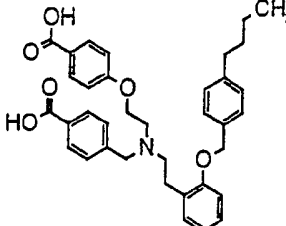
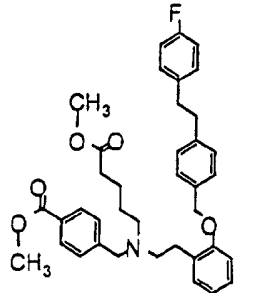
13.03.02

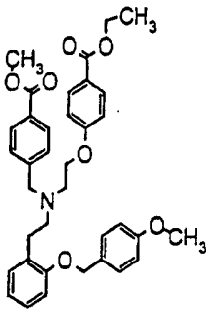
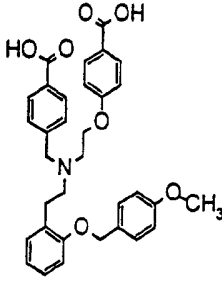
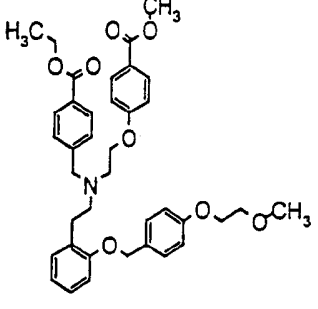
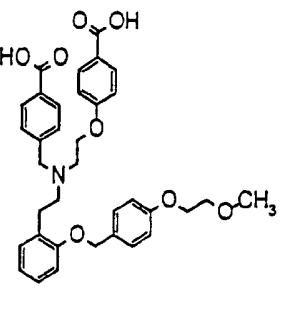
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
103		0,90 (t, 3H), 1,40-1,20 (m, 10H), 1,60 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,30 (m, 4H), 6,90 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).
104		2,37(dd), 2,58(m), 2,72(m), 3,61(s), 5,12(s), 12,3(br.s)
105		1,1 (m), 1,4 (m), 2,15 (t), 2,4 (t), 2,6 (m), 2,8 (m), 3,63 (s), 3,80 (s), 4,0(q), 5,10 (s), 6,85 (t), 7,0-7,2 (m), 7,4-7,8 (m), 7,9 (d)

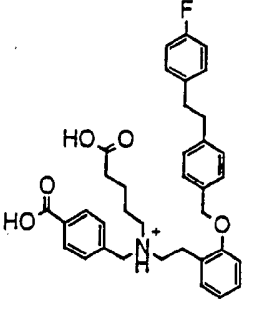
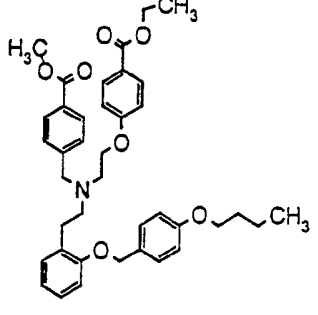
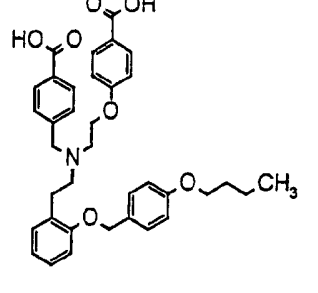
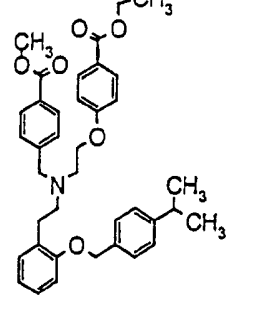
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
106		555 (M+1), Rt=3,32
107		561 (M+1), Rt=3,53
108		519 (M+1), Rt=3,65
109		1,30 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,90 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10- 7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).

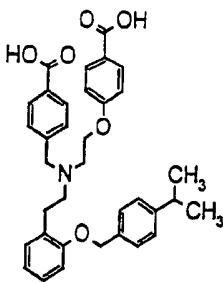
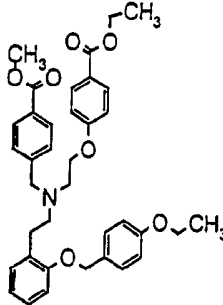
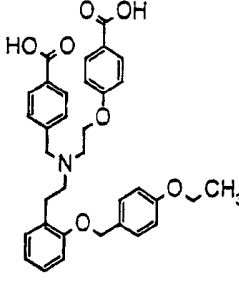
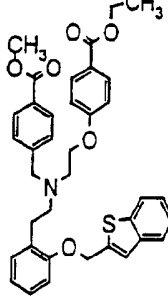
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
110		1,30 (t, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,90 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70- 6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).
111		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,70 (m, 9H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 11H), 7,90 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
112		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,70 (m, 6H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 15H), 7,90 (d, 2H)
113		1,00 (t, 3H), 1,70 (m, 6H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)

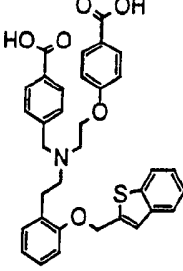
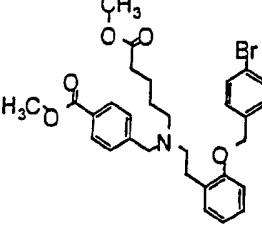
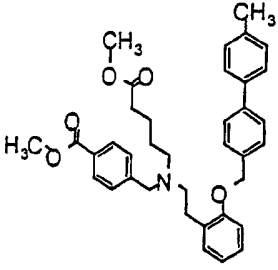
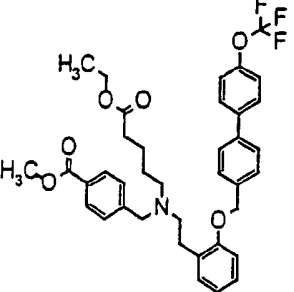
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
114		1,00 (m, 6H), 1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)
115		1,00 (t, 3H), 1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50-2,80 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,90 (m, 16H)
116		1,00 (t, 3H), 1,70 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,50-2,80 (m, 8H), 3,40 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,90 (m, 16H), 12,0 (bs, 2H)
117		1,40 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 2,50-2,80 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,90 (m, 17H)

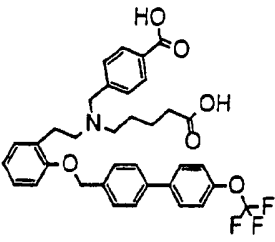
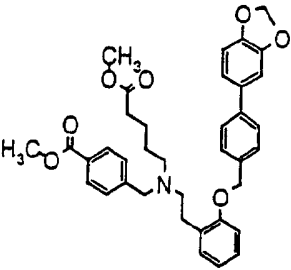
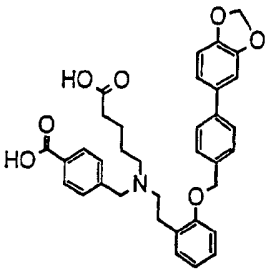
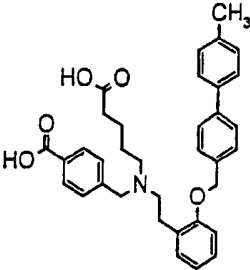
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
118		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,20 (m, 6H), 4,20 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 11H), 7,90 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
119		1,20 (t, 3H), 2,50 (q, 2H), 3,30 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-8,00 (m, 16H).
120		1,00 (t, 3H), 1,50 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,30 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-8,00 (m, 16H).
121		1,50 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,90 (m, 6H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)

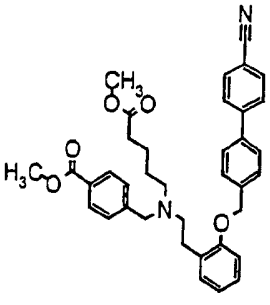
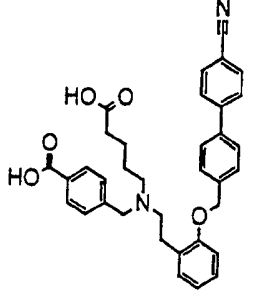
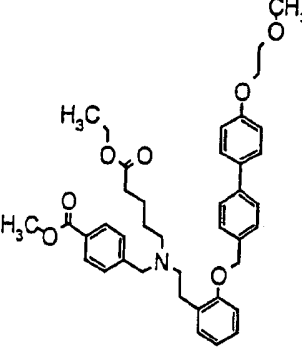
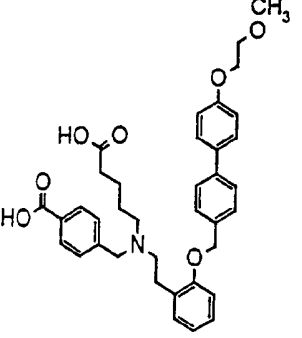
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
122		1,40 (t, 3H), 2,90 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
123		3,00 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,30 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
124		1,40 (t, 3H), 2,90 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 3,70-4,10 (m, 11H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
125		3,00 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,50 (m, 6H), 4,00 (m, 2H), 4,30 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).

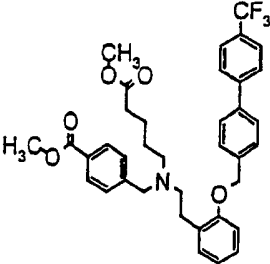
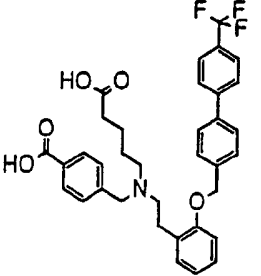
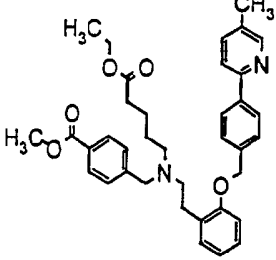
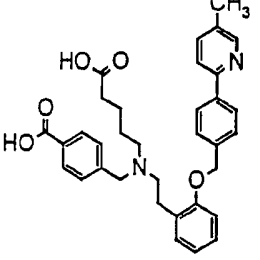
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
126		1,50 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,20 (m, 10H), 4,40 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H) Cl ⁻
127		1,50 (m, 10H), 2,90 (m, 6H), 3,95 (m, 9H), 4,30 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
128		1,20 (m, 5H), 1,70 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 4,30 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 6,70-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
129		1,20 (d, 6H), 1,40 (t, 3H), 2,70 (m, 7H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 5H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).

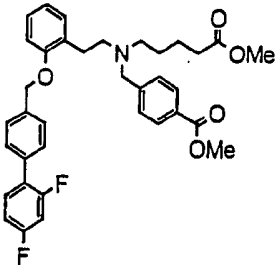
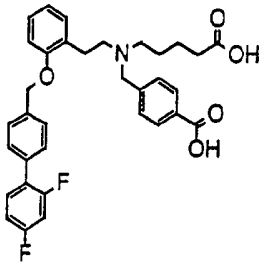
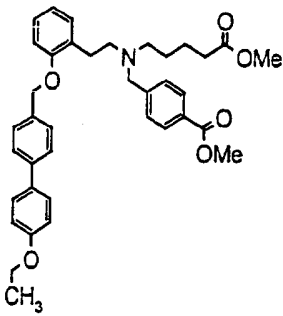
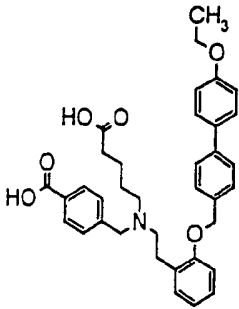
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
130		1,20 (d, 6H), 2,70 (m, 1H), 3,30 (m, 6H), 4,20 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-8,00 (m, 16H).
131		1,40 (m, 6H), 2,70 (m, 6H), 3,80 (s, 2H), 3,95 (m, 7H), 4,30 (q, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,70-6,90 (m, 4H), 7,10-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).
132		1,30 (m, 3H), 2,80 (m, 6H), 4,00 (m, 6H), 4,90 (s, 2H), 6,70-8,00 (m, 16H).
133		624 (M+1)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
134		582 (M+1)
135		1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 10H), 7,90 (d, 2H)
136		580 (M+1)
137		1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
138		1,70 (m, 4H), 2,20-3,00 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,90 (m, 16H), 12,0 (bs, 2H)
139		610 (M+1), Rt=3,51 ³⁾
140		582 (M+1)
141		552 (M+1)

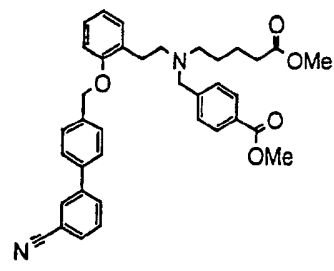
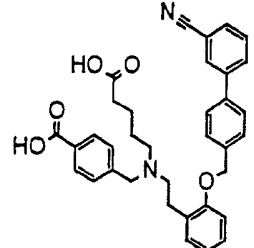
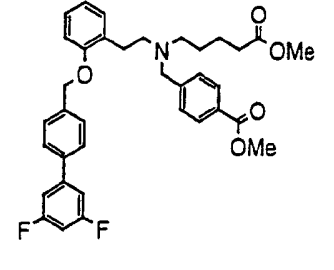
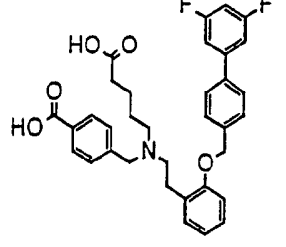
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
142		591 (M+1), Rt=3,42 ³⁾
143		563 (M+1)
144		1,70 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-8,00 (m, 16H)
145		1,70 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,00-3,50 (m, 11H), 3,70 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,90 (m, 16H)

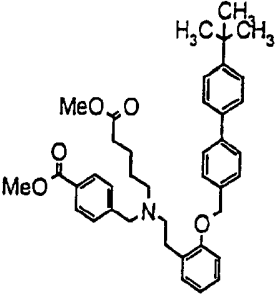
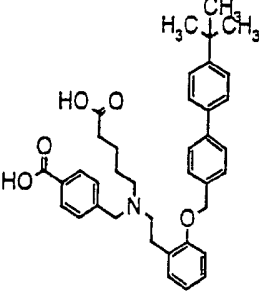
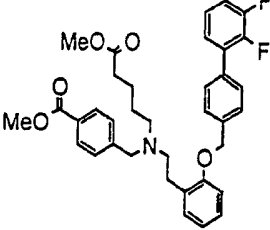
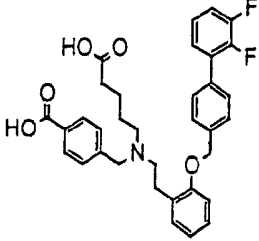
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
146		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,90 (d, 2H)
147		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,80 (m, 14H), 8,00 (d, 2H)
148		1,20 (t, 3H), 1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 10H), 7,90 (m, 4H), 8,50 (m, 1H)
149		553 (M+1), Rt=2,29

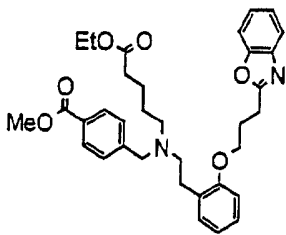
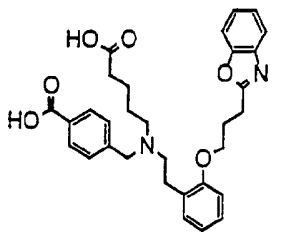
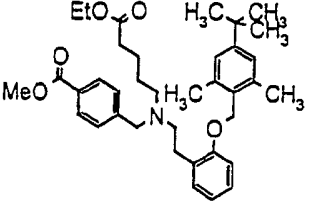
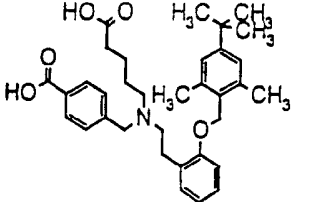
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
150		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 13H), 7,90 (m, 2H)
151		574 (M+1), Rt=3,24
152		1,60 (m, 7H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 14H), 7,90 (m, 2H)
153		1,50 (m, 7H), 2,20 (t, 2H), 3,40 (m), 4,10 (q, 2H), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-7,80 (m, 14H), 8,00 (d, 2H)

13.03.02

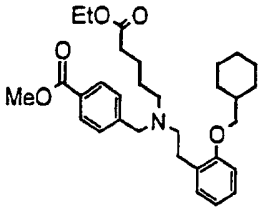
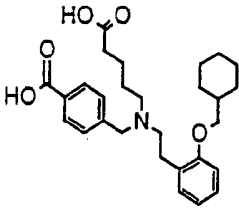
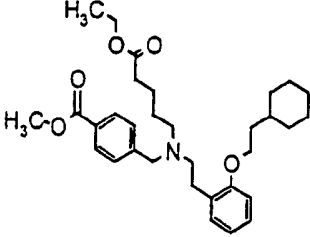
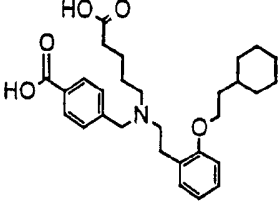
- 160 -

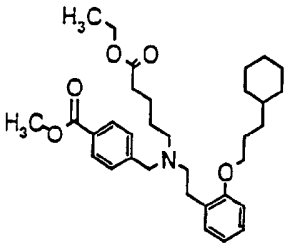
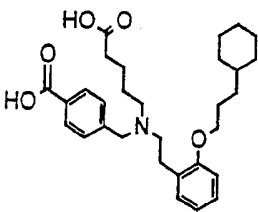
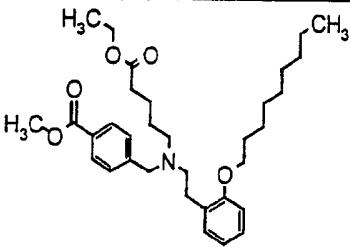
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
154		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,70-8,20 (m, 16H)
155		1,50 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,40 (m), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70- 8,20 (m, 16H)
156		1,50 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 13H), 7,90 (m, 2H)
157		1,50 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,40 (m), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70- 8,20 (m, 15H)

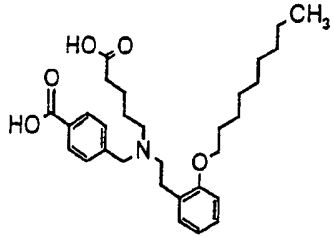
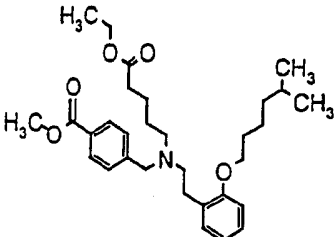
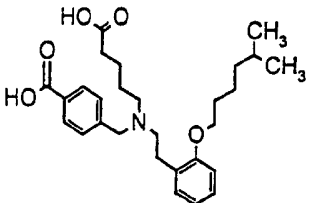
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
158		1,40 (s, 9H), 1,50 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,60 (m, 14H), 7,90 (m, 2H)
159		1,30 (s, 9H), 1,50 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 3,40 (m), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-8,20 (m, 16H)
160		602 (M+1), Rt=3,56 ³⁾
161		1,50 (m, 4H), 2,00-3,50 (m), 4,50 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,70-8,20 (m, 15H)

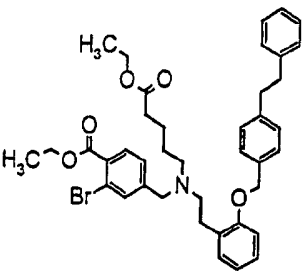
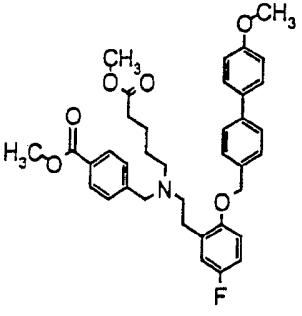
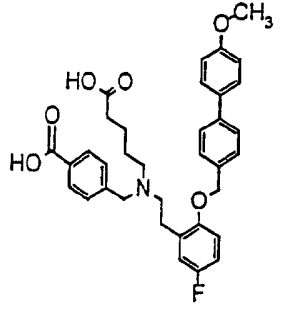
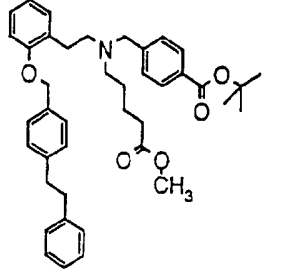
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
162		1,40 (t, 3H), 1,50 (m, 6H), 2,20-2,80 (m, 10H), 3,60 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (m, 4H), 6,80-8,00 (m, 12H)
163		531 (M+1), Rt=2,95 ³⁾
164		1,40 (m, 16H), 2,10 (m, 2H), 2,30 (m, 8H), 2,60 (m, 4H), 2,80 (m), 3,50 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,90- 7,40 (m, 8H), 7,90 (d, 2H)
165		1,30 (s, 9H), 1,50 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,80 (m), 3,90 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,90-7,40 (m, 8H), 7,90 (d, 2H)

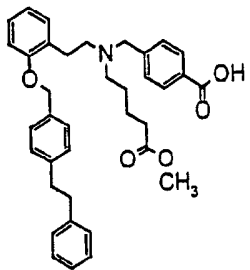
Fyz. data:
¹H-NMR (δ v ppm,
výběr) nebo LC/MS
(hmota/retenční
doba [min])

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
170		1,00-1,70 (m, 18H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)
171		1,00 (m, 2H), 1,30 (m, 4H), 1,70 (m, 9H), 2,20 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,70 (d, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
172		1,00-1,70 (m, 20H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)
173		1,00 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,70 (m, 10H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 4,00 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,80 (m, 2H),

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
		7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
174		0,80-1,70 (m, 22H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)
175		1,00 (m, 2H), 1,30 (m, 7H), 1,70 (m, 8H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
176		0,80 (t, 3H), 1,20-1,70 (m, 21H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
177		0,90 (t, 3H), 1,30 (m, 12H), 1,70 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)
178		0,90 (d, 6H), 1,10-1,70 (m, 14H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (m, 5H), 4,10 (q, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,90 (d, 2H)
179		0,90 (d, 6H), 1,20 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,90 (t, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,80 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,10 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
180		1,50 (m, 8H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,60-3,00 (m, 8H), 3,60 (s, 2H), 4,10 (q, 2H), 4,40 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 14H), 7,60 (m, 2H)
181		1,00 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80- 7,00 (m, 5H), 7,40 (m, 4H), 7,50 (m, 4H), 7,90 (d, 2H)
182		1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,00 (m, 6H), 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,00 (m, 5H), 7,50 (m, 8H), 8,00 (d, 2H)
183		1,50 (m, 13H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,60- 3,00 (m, 8H), 3,60 (m, 5H), 4,40 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,80-7,60 (m, 15H),

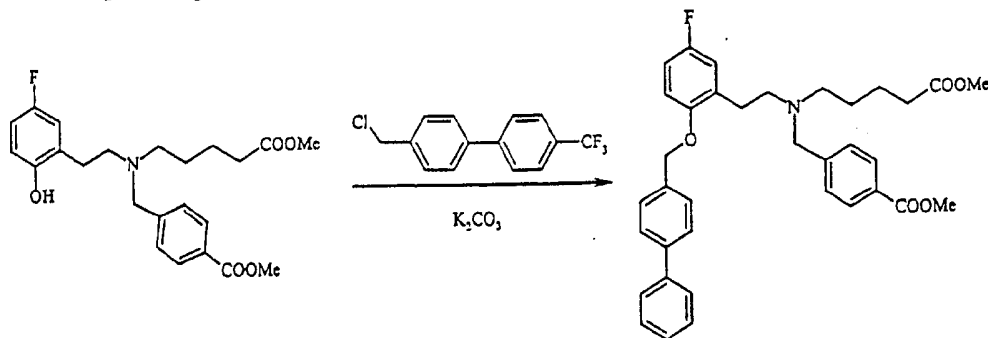
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
analog I.2)		7,80 (m, 2H)
184		580 (M+1), Rt=3,87

- 1) NMR-podmínky : D6-DMSO, 300 MHz
- 2) LC/MS-podmínky : sloupec Symmetry C18 2,1*150 mm;
eluent : acetonitril/0,6 g HCl 30%/H₂O; gradient : 10 %
acetonitril až 90 % acetonitril; tok : 0,6 ml/min;
detektor : UV 210 nm
- 3) LC/MS-podmínky : sloupec Symmetry C18 2,1*150 mm;
eluent : acetonitril/H₂O (0,1 % kyselina mravenčí;
gradient : 10 % acetonitril až 90 % acetonitril; tok :
0,5 ml/min; detektor : UV 210 nm.

P ř í k l a d 185

Methylester kyseliny 4-{[(2-{5-fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-

bifenyl-4-yl)methoxy]fenyl}ethyl)-(5-methoxy-5-oxopentyl)-
amino]methyl}benzoové



447 mg (0,93 mmol) methylesteru kyseliny 4-((5-methoxy-5-oxopentyl)-[2-(5-fluor-2-hydroxyfenyl)ethyl]amino)-methyl)benzoové z příkladu XII a 227 mg (1,02 mmol) 4-(chlormethyl-4'-(trifluormethyl)-1,1'-bifenylu se rozpustí v 10 ml acetonitrilu, přidá se 455 mg (1,40 mmol) uhličitanu cesného a malé množství jodidu draselného a reakční směs se zahřívá po dobu 48 hodin k varu pod zpětným chladičem. Suspense se potom přefiltruje, zahustí a získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (5 : 1).

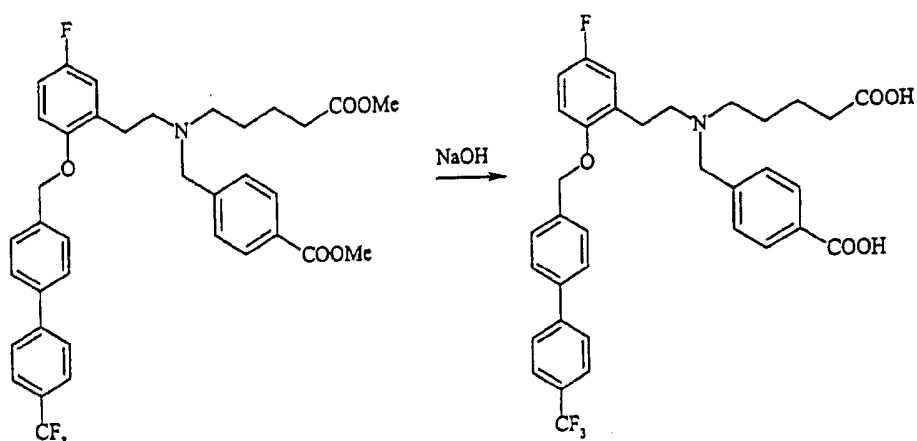
Výtěžek: 447 mg (73,6 % teorie) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6):

δ = 1,00 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,80 - 7,00 (m, 3H), 7,30 (d, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,70 (m, 4H), 7,90 (d, 2H).

P ř í k l a d 186

Kyselina 4-{[(4-karboxybutyl)-(2-{5-fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)methoxy]fenyl}ethyl)amino]methyl}benzoová

13.03.02
-170-



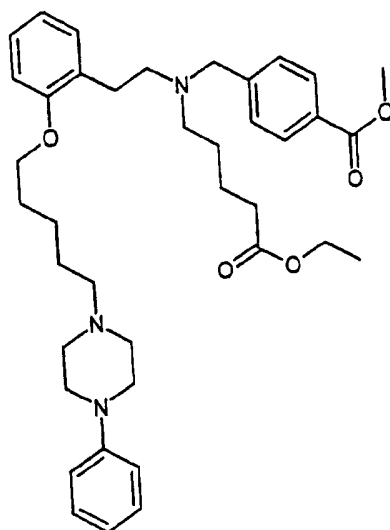
0,45 g (0,69 mmol) methylesteru kyseliny 4-[[2-{5-fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-bifenyl-4-yl)methoxy]fenyl}ethyl)-(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl]benzoové z příkladu 185 se rozpustí v 8 ml methanolu, přidá se 0,5 ml hydroxidu sodného (45%) a 1,5 ml dichlormethanu a roztok se míchá po dobu 8 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se potom extrahuje diethyletherem, vodná fáze se okyslí kyselinou sírovou, extrahuje se ethylesterem kyseliny octové, přefiltruje se přes extrelut a zahustí se.

Výtěžek: 245 mg (57,3 % teorie) $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD):

δ = 1,60 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 3,00 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,00 (m, 3H), 7,50 (m, 4H), 7,70 (m, 6H), 7,90 (d, 2H).

P ř í k l a d 187

Methyl-4-[[5-ethoxy-5-oxopentyl)-(2-[[5-(4-fenylpiperazin)-pentyl]oxy]fenethyl)amino]methyl]benzoát



200,0 mg (0,355 mmol) methyl-4-{{[2-[(5-bromopentyl)-oxy]fenethyl]}-(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoátu z příkladu 107 , 69,21 mg N-fenylpiperazinu a 71,95 mg (0,711 mmol) triethylaminu se ve 2 ml tetrahydrofuranu zahřívá po dobu 18 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom promyje vodou a chromatografuje se na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu (10 : 1) jako pohyblivé fáze.

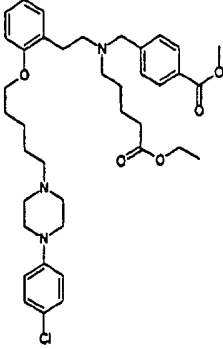
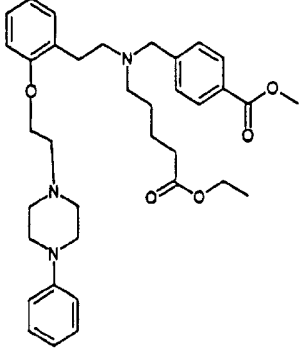
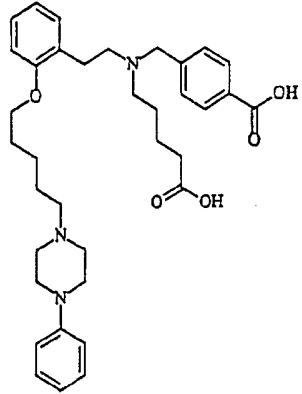
Výtěžek: 66,0 mg (28,83 %)

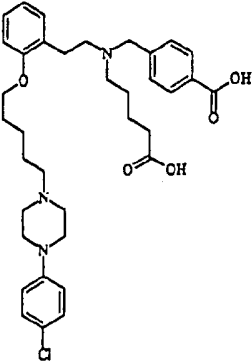
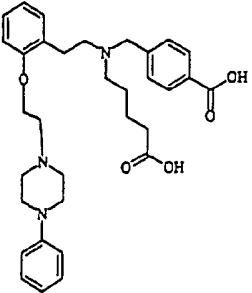
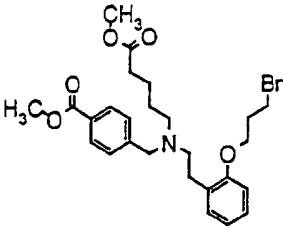
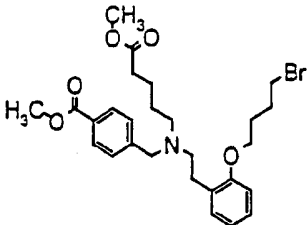
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,12 (t, 3H), 1,44 (m, 8H), 1,65 (m, 2H), 2,35 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,65 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,88 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,70 - 6,90 (m, 5H), 7,0 - 7,2 (m, 4H), 7,4 (d, 2H), 7,8 (d, 2H).

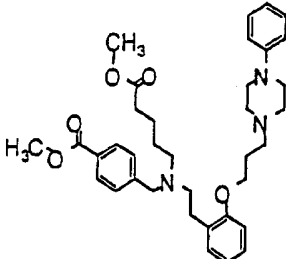
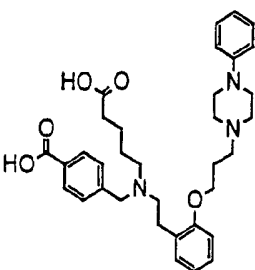
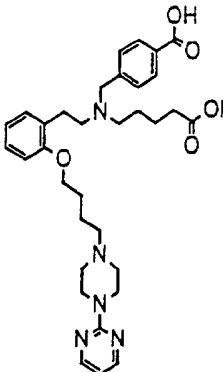
Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází :

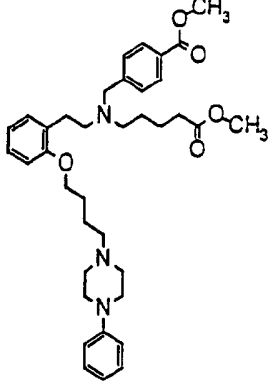
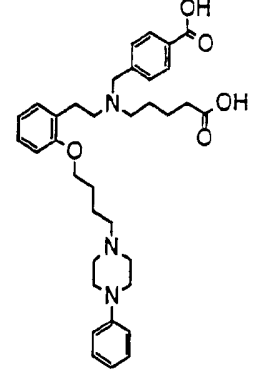
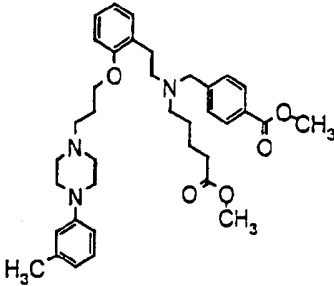
- | | |
|----------------|--|
| v příkladě 188 | ze sloučeniny z př. 107 a N-(4-chlorfenyl)piperazinu |
| v příkladě 189 | ze sloučeniny z př. 108 a N-fenylpiperazinu |

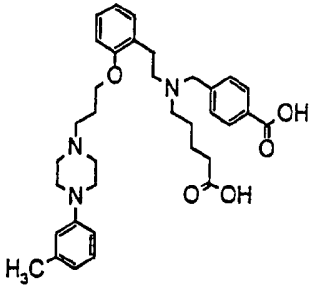
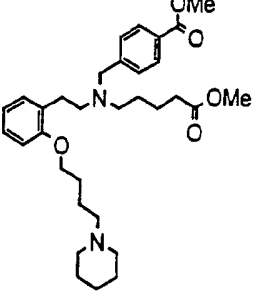
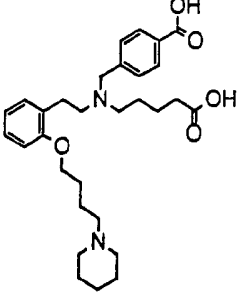
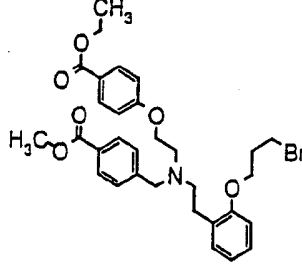
	zinu
v příkladě 190	ze sloučeniny z př. 187 přes způsob E)
v příkladě 191	ze sloučeniny z př. 188 přes způsob E)
v příkladě 192	ze sloučeniny z př. 189 přes způsob E)
v příkladě 193	ze sloučeniny z př. I a 1,3-dibrompropanu přes způsob D)
v příkladě 194	ze sloučeniny z př. I a 1,3-dibrombutanu přes způsob D)
v příkladě 195	ze sloučeniny z př. 193 a N-fenylpipe- razinu
v příkladě 196	ze sloučeniny z př. 195 přes způsob E)
v příkladě 197	ze sloučeniny z př. 194 a N-2-pyrimidin- piperazinu přes způsob E)
v příkladě 198	ze sloučeniny z př. 194 a N-fenyl- piperazinu
v příkladě 199	ze sloučeniny z př. 198 přes způsob E)
v příkladě 200	ze sloučeniny z př. 193 a N-2-methylfe- nylpiperazinu
v příkladě 201	ze sloučeniny z př. 200 přes způsob E)
v příkladě 202	ze sloučeniny z př. 194 přes způsob E)
v příkladě 203	ze sloučeniny z př. 202 přes způsob E)
v příkladě 204	ze sloučeniny z př. IX a 1,3-dibrompropa- nu přes způsob D)
v příkladě 205	ze sloučeniny z př. 204 a N-2-methylfe- nylpiperazinu přes způsob E)
v příkladě 206	ze sloučeniny z př. 204 a N-fe- nylpiperazinu přes způsob E)
v příkladě 207	ze sloučeniny z př. 204 a N-4-trifluor- methylfenylpiperazinu
v příkladě 208	ze sloučeniny z př. 207 přes způsob E)
v příkladě 209	ze sloučeniny z př. 204 a N-2,4-difluor- fenylpiperazinu
v příkladě 210	ze sloučeniny z př. 209 přes způsob E)

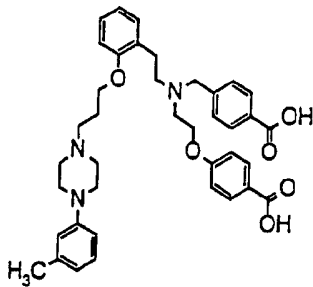
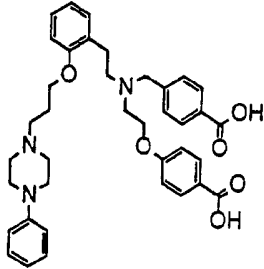
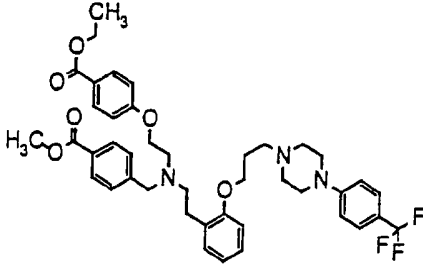
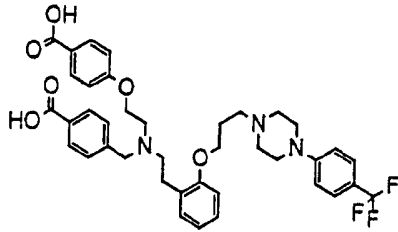
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
188		679 (M+1), Rt=3,60
189		602 (M+1), Rt=3,60
190		601 (M+1), Rt=2,43

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
191		635 (M+1), Rt=2,58
192		559 (M+1), Rt=2,11
193		1,50 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,70 (m, 6H), 3,50 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 6,80-7,40 (m, 6H), 7,90 (d, 2H)
194		1,50 (m, 4H), 1,90 (m, 4H), 2,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,70 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (m, 5H), 6,80-7,40 (m, 6H), 7,90 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
195		1,50 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,70 (m, 8H), 3,10 (m, 8H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (t, 2H), 6,80-7,40 (m, 11H), 7,90 (d, 2H)
196		574 (M+1)
197		1,50-2,80 (m, 20H), 3,60 (s, 2H), 3,80 (m, 6H), 4,00 (t, 2H), 6,50-7,40 (m, 7H), 7,90 (d, 2H), 8,20 (d, 2H)

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
198		1,50 (m, 8H), 2,20 (t, 2H), 2,70 (m, 12H), 3,10 (m), 3,60 (m, 5H), 4,00 (m, 5H), 6,80-7,40 (m, 11H), 7,90 (d, 2H)
199		1,50 (m, 8H), 2,20 (t, 2H), 2,80-2,90 (m, 12H), 3,20 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 6,80-7,40 (m, 11H), 7,90 (d, 2H)
200		1,50-3,20 (m), 3,60 (m, 5H), 4,00 (m, 5H), 6,80- 7,40 (m, 10H), 7,90 (d, 2H)

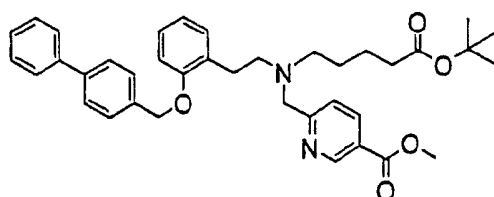
Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
201		1,50 (m, 6H), 2,20 (m, 5H), 2,80-2,50 (m), 3,20 (m), 3,60 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 6,80-7,40 (m, 10H), 7,90 (d, 2H)
202		1,50 (m, 14H), 2,80-2,10 (m, 14H), 3,60 (m, 5H), 3,90 (m, 5H), 6,80-7,40 (m, 6H), 7,90 (d, 2H)
203		1,50 (m, 14H), 2,80-2,10 (m, 14H), 3,60 (s, 2H), 3,90 (t, 2H), 6,80-7,40 (m, 6H), 7,90 (d, 2H)
204		1,30 (t, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,00 (m, 4H), 4,30 (q, 2H), 6,80-7,40 (m, 8H), 8,00 (m, 4H).

Příklad	Struktura	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
205		652 (M+1), Rt=2,53 ³⁾
206		638 (M+1), Rt=2,39 ³⁾
207		1,30 (t, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,50 (m, 6H), 2,90 (m, 6H), 3,20 (m, 4H), 4,00 (m, 9H), 4,30 (q, 2H), 6,80-7,40 (m, 12H), 8,00 (m, 4H).
208		706 (M+1), Rt=2,64 ³⁾

O=C(O)c1ccc(OCCN(Cc2ccccc2OCCCN3CCN(C4=CC(=C(C=C4)F)F)CC3)Cc5ccc(cc5)C(=O)O)cc1

- Methyl-6-[[{2-[2-(1,1'-bifenyl-4-ylmethoxy)fenyl]ethyl}-
-(5-terc.-butoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}nikotinát

13.03.02



K roztoku 132,0 mg (0,29 mmol) sloučeniny z příkladu XXa ve 3 ml dimethylformamidu se přidá 198,5 mg (1,44 mmol) uhličitanu draselného, 121,1 mg (0,32 mmol) methyl-6-(brom-methyl)nikotinátu a katalytické množství jodidu draselného. Reakční směs se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti a reakce se kontroluje pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Roztok se potom smísí s vodou a extrahuje se směsí ethylacetátu a cyklohexanu (1 : 1). Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a rozpouštědlo se odstraní. Produkt se čistí chromatograficky na silikagelu za použití směsi cyklohexanu a ethylacetátu (10 : 1).

Výtěžek: 55,8 %

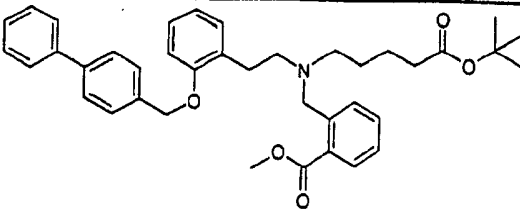
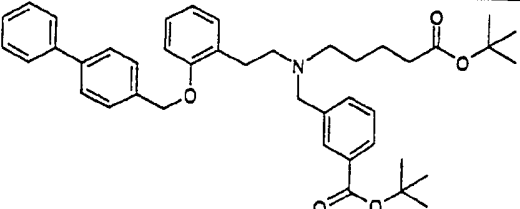
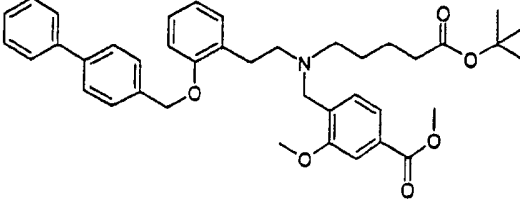
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,16 - 1,58 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 2,11 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,70 - 2,81 (m, 2H), 2,82 - 2,92 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,82 - 7,62 (m, 14H), 8,04 - 8,17 (m, 1H), 9,02 - 9,08 (m, 1H).

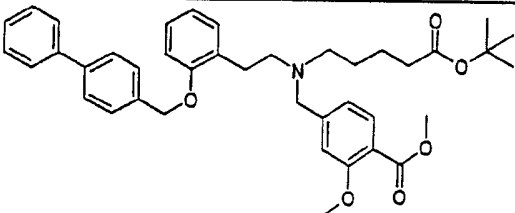
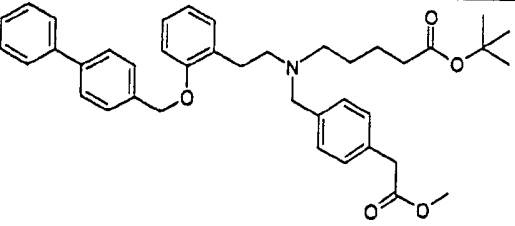
Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází :

- | | |
|----------------|--|
| v příkladě 212 | ze sloučeniny z př. XXa a 2-methoxykarbo-
nylbenzylchloridu |
| v příkladě 213 | ze sloučeniny z př. XXa a 3-t-butoxykar- |

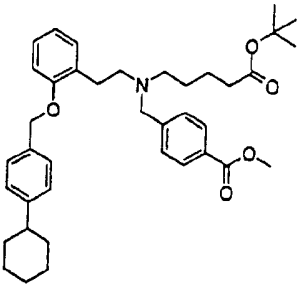
- bonylbenzylchloridu
- v příkladě 214 ze sloučeniny z př. XXa a 2-methoxy-4-methoxykarbonylbenzylchloridu
- v příkladě 215 ze sloučeniny z př. XXa a 3-methoxy-4-methoxykarbonylbenzylchloridu
- v příkladě 216 ze sloučeniny z př. XXa a 4-methoxykarbonylmethylbenzylchloridu
- v příkladě 217 ze sloučeniny z př. XXb a 4-methoxykarbonylbenzylchloridu

13.03.02

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
212		66,4	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,39 (s, 9H), 1,45 – 1,52 (m, 4H), 2,07 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,65 – 2,75 (m, 2H), 2,77 – 2,87 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,78 – 7,80 (m, 17H).
213		85,5	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,35 – 1,64 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,57 (s, 9H), 2,10 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,66 – 2,76 (m, 2H), 2,79 – 2,91 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,80 – 7,92 (m, 17H).
214		42,8	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,31 – 1,57 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 2,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68–2,78 (m, 2H), 2,81

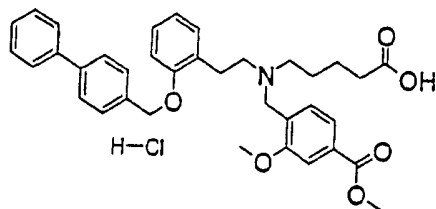
Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba - [min])
			-2,92 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,81-7,64 (m, 16H).
215		55,6	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,34 - 1,61 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 2,03-2,16 (m, 2H), 2,35 - 2,55 (m, 2H), 2,64 - 2,76 (m, 2H), 2,77 - 2,93 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,04 (s, 2H), 6,73-7,73 (m, 16H).
216		57,7	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,34 - 1,59 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 2,11 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,78 - 2,90 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,80 - 7,64 (m, 17H).

13.03.02

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
217		50,1	LC/MS: 4,52 min, m/z = 614 (M+1).

P ř í k l a d 218

Hydrochlorid kyseliny 5-{{2-[2-(1,1'-bifenyl-4-ylmethoxy)-phenyl]ethyl}-[2-methoxy-4-(methoxykarbonyl)-benzyl]amino}-pentanové



K roztoku 96,7 mg (0,15 mmol) sloučeniny z příkladu 214 ve 3 ml dioxanu se přidá 5 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové v dioxanu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti za kontroly reakce pomocí chromatografie na tenké vrstvě. Po ukončení reakce se rozpouštědlo odstraní a získaný produkt se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methylalkoholu (10 : 1).
Výtěžek: 51,8 mg (55,2 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,37 - 1,49 (m, 2H), 1,59 -

1,80 (m, 2H), 2,03 - 2,26 (m, 2H), 2,95 - 3,37 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,82 - 7,77 (m, 16H), 9,45 (bs, 1H), 12,08 (bs, 1H).

Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se dále jdoucího zmydelnění monoesteru dosáhne následujícím způsobem :

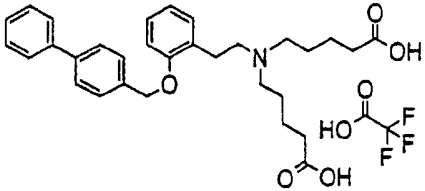
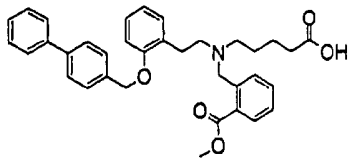
Směs 0,078 mmol monoesteru, 1 ml vody, 200 μ l 45% hydroxidu sodného a 2 ml dioxanu se míchá po dobu 16 hodin při teplotě místnosti. Potom se okyselí 1 N kyselinou chlorovodíkovou a rozpouštědlo se odstraní. Získaný zbytek se vyjme do ethylalkoholu a odfiltruje se vytvořený chlorid sodný. Získaný produkt se čistí chromatograficky (preparativní chromatografie na tenké vrstvě, ethylalkohol).

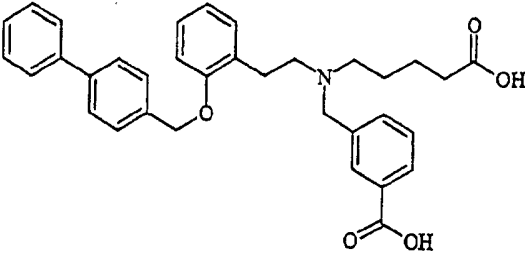
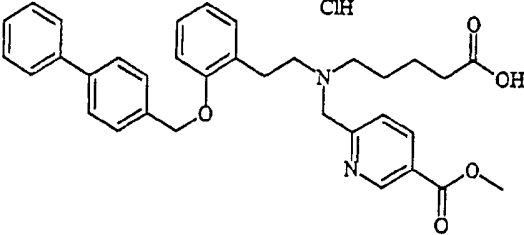
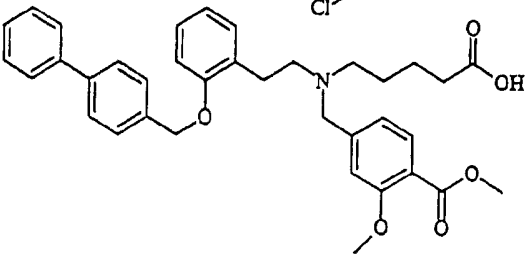
Analogickým způsobem se vyrobí následující sloučeniny, přičemž se vychází :

- | | |
|----------------|---|
| v příkladě 219 | ze sloučeniny z př. XXa a ethylesteru kyseliny brompentanové analogicky jako v příkladě 211 a 218 |
| v příkladě 220 | z 212 |
| v příkladě 221 | z 213 |
| v příkladě 222 | z 211 |
| v příkladě 223 | z 215 |
| v příkladě 224 | z 216 |
| v příkladě 225 | ze sloučeniny z př. XXa a 4-methoxykarbonylbenzylchloridu analogicky jako v příkladě 211 a 218 |
| v příkladě 226 | z 216 |
| v příkladě 227 | z 212 |

13.03.02

v příkladě 228 z 211
v příkladě 229 z 214
v příkladě 230 z 215
v příkladě 231 z 217.

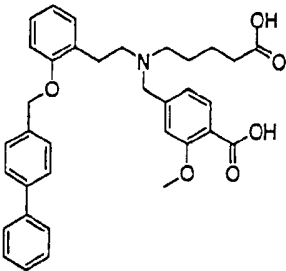
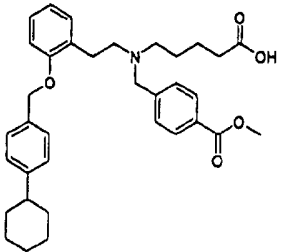
Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
219		69,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,38 – 1,77 (m, 8H), 2,21 – 2,35 (m, 4H), 3,02 – 3,26 (m, 6H), 3,27 – 3,60 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,64 – 7,69 (m, 13H), 9,14 (bs, 1H), 12,10 (bs, 2H).
220 (z 212)		77,3	LC/MS: 3,61 min [m/z = 552 (M+H)]
221 (z 213)		39,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,58 –

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
			1,86 (m, 2H), 2,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,86 – 3,25 (m, 7H), 4,45 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,67 – 8,33 (m, 17H), 12,18 (bs, 1H), 13,12 (bs, 1H).
222 (z 211)		44,6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,38 – 1,49 (m, 2H), 1,62 – 1,75 (m, 2H), 2,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,01 – 3,11 (m, 2H), 3,12 – 3,21 (m, 2H), 3,22 – 3,46 (m, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,82 – 8,39 (m, 16H), 9,08 (bs, 1H).
223 (z 215)		32,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,28 – 1,53 (m, 2H), 1,60 – 1,83 (m, 2H), 2,08 – 2,25 (m, 2H), 2,93 – 3,39 (m, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,39 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,77 – 7,80 (m, 16H).

13.03.00

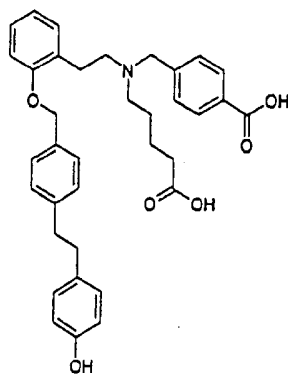
Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
			10,26 (bs, 1H), 12,11 (bs, 1H).
224 (z 216)		48,8	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,34 – 1,51(m, 2H), 1,58 – 1,80 (m, 2H), 2,16 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,91 – 3,23 (m, 6H), 3,58 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,82 – 7,77 (m, 17H), 10,12 (bs, 1H), 12,11 (bs, 1H).
225		70,0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,36 – 1,52 (m, 2H), 1,59 – 1,79 (m, 2H), 2,04 – 2,24 (m, 2H), 2,89 – 3,26 (m, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,76 – 8,13 (m, 17H), 10,24 (bs, 1H), 12,09 (bs, 1H).

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
226 (z 216)		100	LC/MS = 4,09 min, m/z = 552 (M+H).
227 (z 212)		76,9	LC/MS = 3,60 min, m/z = 538 (M+H).
228 (z 211)		78,9	LC/MS = 3,29 min, m/z = 539 (M+H).
229 (z 214)		76,2	LC/MS = 3,42 min, m/z = 568 (M+H).

Příklad	Struktura	Výtěžek (%)	Fyz. data: ¹ H-NMR (δ v ppm, výběr) nebo LC/MS (hmota/retenční doba [min])
230 (z 215)		79,2	LC/MS = 3,32 min, m/z = 568 (M+H).
231 (z 217)		76,2	LC/MS: 3,99 min, m/z = 558 (M+H).

P ř í k l a d 232

Kyselina 4-(((4-karboxybutyl)-{2-[2-({4-[2-(4-hydroxy-fenyl)ethyl]benzyl}oxy)fenyl]ethyl}amino)methyl]benzoová



27 mg (0,037 mmol) methylesteru kyseliny 4-{{{2-[2-((4-[2-(4-{[terc.-butyl(dimethyl)silyl]oxy}fenyl)ethyl]-benzyl}oxy)fenyl]ethyl}-(5-ethoxy-5-oxypentyl)amino]met-

13.03.02

hyl}benzoové z příkladu XXI se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu, přidá se 0,03 ml tetrabutylamoniumfluoridu (1 M roztok v tetrahydrofuranu) a roztok se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se potom ve vakuu odpaří, získaný zbytek se rozpustí ve 2 ml methylalkoholu, přidá se 0,05 ml hydroxidu sodného (45%) a 0,2 ml dichlormethanu a reakční směs se míchá po dobu 8 hodin při teplotě místnosti. Směs se potom zahustí, přidá se voda a roztok se okyselí kyselinou sírovou. Pevná látka se odfiltruje a usuší.

Výtěžek: 20 mg (93 % teorie)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD): δ = 1,45 (m, 4H), 2,30 (t, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,00 - 3,40 (m), 4,80 (s, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,90 - 7,30 (10H), 7,50 (d, 2H), 8,00 (d, 2H).

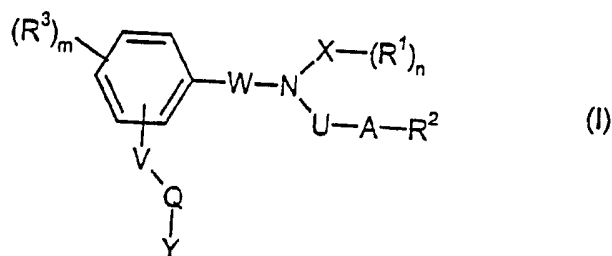
MINISTERSTVO
ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY
STÁTNÍ ÚSTAV PRO
VÝZKUM A VÝROBU
LÉČIV

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití sloučenin, které jsou také schopné stimulovat rozpustné guanylátcyklázy nezávisle na hem-skupině, nacházející se v enzymu, pro výrobu léčiv pro ošetření onemocnění srdečního oběhového systému, jako je angina pectoris, ischemie a srdeční insuficience.

2. Použití sloučenin, které jsou také schopné stimulovat rozpustné guanylátcyklázy nezávisle na hem-skupině, nacházející se v enzymu, pro výrobu léčiv pro ošetření arteriosklerosy, hypertonie, thromboembolytických onemocnění, cévních onemocnění a fibrotických onemocnění, jako je obzvláště fibrosa jater.

3. Sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

V chybí nebo značí kyslíkový atom nebo skupinu NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 nebo S(O)_O , přičemž

R^4 značí nezávisle na dalším popřípadě přítomném zbytku R^4 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou

alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 18 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek může sám být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu nebo alkylovou nebo alkoxylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy a

o značí číslo 0, 1 nebo 2 ,

Q chybí nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou skupinu se vždy až 12 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu nebo více skupin ze skupiny zahrnující O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ nebo CONR⁵ a mohou být substituované jednou nebo vícekrát atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, přičemž popřípadě dva libovolné atomy předcházejících řetězců mohou být navzájem spojené za tvorby tříčlenného až osmičlenného kruhu, přičemž

R⁵ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná atomem halogenu nebo alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy a

p značí číslo 0, 1 nebo 2 ,

Y značí vodíkový atom, skupinu NR⁸R⁹, arylovou skupinu

se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický nebo nasycený heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až se 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být také vázané přes dusík, přičemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem halohenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R^7 značí nezávisle na popřípadě přítomném dalším zbytku R^7 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou

skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, arylalkylovou skupinu s 8 až 18 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce SO_2R^{13} , přičemž arylový zbytek může být sám jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, hydroxy-skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, amino-skupinou, skupinou NHCOR^7 , alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může obsahovat atom kyslíku nebo dusíku, přičemž

R^{13} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek může být sám jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10

uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které popřípadě mohou být dále substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou NHCOR^7 a alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, které mohou být vázané také přes dusík, které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO_2 , NR^7 , SO_2NR^7 , CONR^7 , přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou, karbonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ nebo $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$, přičemž

- R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,
- R^{15} a R^{16} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce SO_2R^{18} , přičemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, skupinou $NHCOR^7$ nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, přičemž
- R^{18} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou $NHCOR^7$ nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, a
- R^{17} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až

12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou NHCOR^7 nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

R^3 značí vodíkový atom, atom halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxykarbonylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo skupinu $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, přičemž

R^{19} a R^{20} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

m značí celé číslo 1 až 4 ,

W značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až

6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alken-
diylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, které mohou
obsahovat skupinu ze skupiny zahrnující O, S(O)_q,
NR²¹, CO nebo CONR²¹, nebo značí skupinu CO, NHCO nebo
OCO , přičemž

q značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R²¹ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo
cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými
atomy,

U značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až
4 uhlíkovými atomy,

A značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy
nebo aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy
a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík
a/nebo kyslík,
které mohou být popřípadě jednou až třikrát substi-
tuované atomem halogenu, přímou nebo rozvětvenou al-
kylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou,
přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, halohenalkoxylo-
vou nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 4
uhlíkovými atomy, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo
skupinou NR²²R²³, přičemž

R²² a R²³ značí nezávisle na sobě vodíkový atom,
přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu
s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu
se 3 až 8 uhlíkovými atomy, karbonylalkylovou
nebo sulfonylalkylovou skupinu,

- R^2 značí tetrazolylovou skupinu nebo skupinu $COOR^{24}$ nebo $CONR^{25}R^{26}$, přičemž
- R^{24} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a
- R^{25} a R^{26} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo zbytek SO_2R^{27} , nebo R^{25} a R^{26} tvoří společně pětičlenný nebo šestičlenný kruh, který může obsahovat dusík nebo kyslík, přičemž
- R^{27} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek samotný může být jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,
- X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující O, $S(O)_r$, NR^{28} , CO, $CONR^{29}$ nebo arylovou nebo aryloxylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

příčemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy, přičemž popřípadě dva libovolné atomy výše uvedených řetězců jsou navzájem spojené alkylenovým řetězcem za tvorby tříčlenného až osmičlenného kruhu, přičemž

r značí číslo 0, 1 nebo 2 ,

R^{28} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a

R^{29} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

R^1 značí tetrazolylovou skupinu nebo skupinu COOR^{30} nebo $\text{CONR}^{31}\text{R}^{32}$, přičemž

R^{30} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a

R^{31} a R^{32} značí mezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo skupinu vzorce

SO_2R^{33} , přičemž

R^{33} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

jakož i jejich stereoisomery a soli.

4. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I , ve kterém

V chybí nebo značí kyslíkový atom nebo skupinu NR^4 , NR^4CONR^4 , NR^4CO , NR^4SO_2 , COO , CONR^4 nebo S(O)_0 , přičemž

R^4 značí nezávisle na dalším popřípadě přítomném zbytku R^4 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo arylalkylovou skupinu se 7 až 18 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek může sám být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu nebo alkylovou nebo alkoxylovou skupinou s až 6 uhlíkovými atomy a

- o značí číslo 0, 1 nebo 2 ,
- Q chybí nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou skupinu se vždy až 12 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu nebo více skupin ze skupiny zahrnující O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ nebo CONR⁵ a mohou být substituované jednou nebo vícekrát atomem halogenu, hydroxyskupinou nebo alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, přičemž po případě dva libovolné atomy předcházejících řetězců mohou být navzájem spojené za tvorby tříčlenného až osmičlenného kruhu, přičemž
- R⁵ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, která může být substituovaná atomem halogenu nebo alkoxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy a
- p značí číslo 0, 1 nebo 2 ,
- Y značí vodíkový atom, skupinu NR⁸R⁹, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický nebo nasycený heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až se 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být také vázané přes dusík, přičemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou

nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkoxylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem halohenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkoxylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R^7 značí nezávisle na popřípadě přítomném dalším zbytku R^7 vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkoxylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, arylalkoxylovou skupinu s 8 až 18 uhlíkovými atomy, cykloalkoxylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce SO_2R^{13} , přičemž arylový zbytek může být sám jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, hydroxy-

skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou NHCOR^7 , alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, nebo dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může obsahovat atom kyslíku nebo dusíku, přičemž

R^{13} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek může být sám jednou nebo vícekrát substituovaný atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které popřípadě mohou být dále substituované atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, skupinou NHCOR^7 a alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíko-

vými atomy,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, které mohou být vázané také přes dusík,

které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 8 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou, karbonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SR⁶, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶ nebo NR¹⁴COR¹⁷, přičemž

R¹⁴ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy,

R¹⁵ a R¹⁶ značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinu

se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo zbytek vzorce SO_2R^{18} , přičemž

R^{18} značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, přičemž arylový zbytek samotný může být substituovaný jednou nebo vícekrát atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy, a

R^{17} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 6 uhlíkovými atomy,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

- R^3 značí vodíkový atom, atom halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, -
- m značí celé číslo 1 až 4 ,
- W značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alken-diylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- U značí skupinu $-CH_2-$,
- A značí fenylovou skupinu nebo aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík, které mohou být popřípadě jednou až třikrát substituované atomem halogenu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
- R^2 značí skupinu $COOR^{24}$, přičemž
- R^{24} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,
- X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující O, CO, $CONR^{29}$ nebo fenylovou nebo fenoxylvou

skupinu, přičemž

R^{28} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

R^1 značí skupinu $COOR^{30}$, přičemž

R^{30} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy.

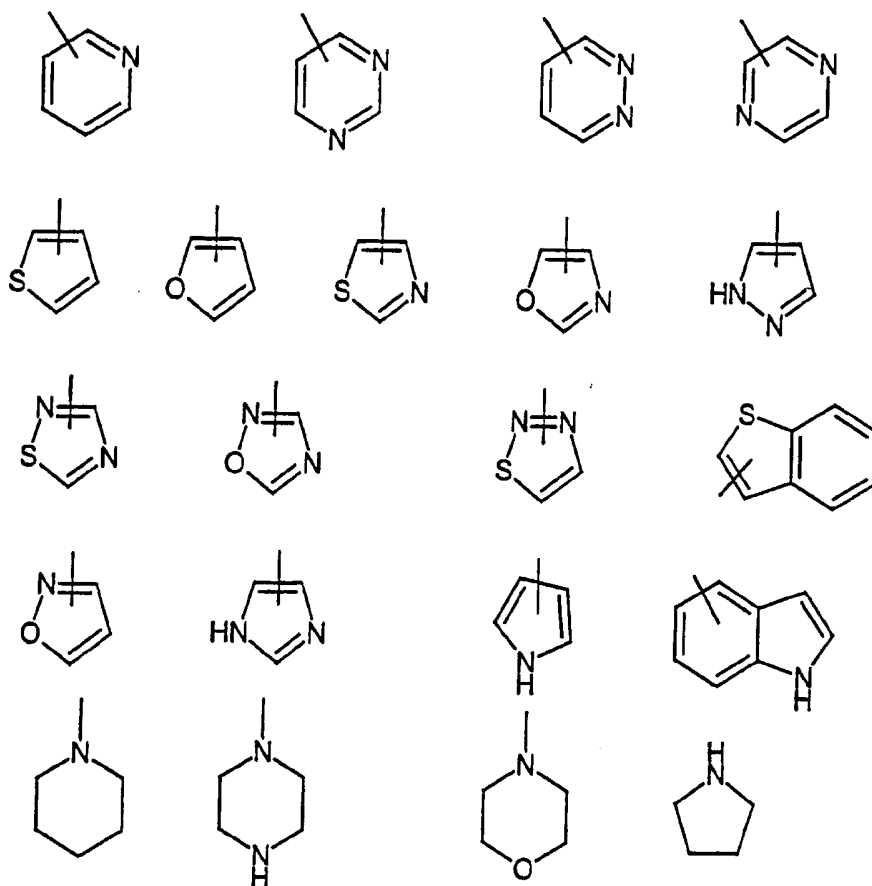
5. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, ve kterém

V chybí nebo značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu NR^4 ,
přičemž

R^4 značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu,

Q chybí nebo značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,

Y značí vodíkový atom, skupinu NR^8R^9 , cyklohexylovou skupinu fenylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



které mohou být také vázané přes dusík, přičemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou

alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo
přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu
s až 4 uhlíkovými atomy,

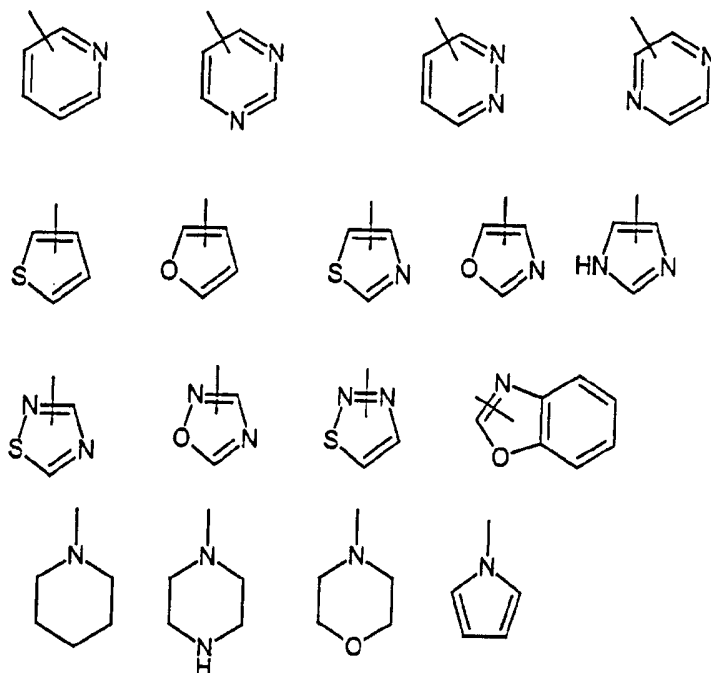
R⁷ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R⁸, R⁹, R¹¹ a R¹² značí nezávisle na sobě vodíkový
atom, přímou nebo rozvětvenou alky-
lovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo feny-
lovou skupinu,
příčemž fenylový zbytek může být jednou až tři-
krát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo
bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou,
ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou,
i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou,
s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou,
t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxy-
skupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou,
nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou,
trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,
nebo dva substituenty z R⁸ a R⁹ nebo R¹¹ a R¹²
mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného
nebo šestičlenného kruhu, který může být přeru-
šen atomem kyslíku nebo dusíku a

R¹⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo
fenylovou skupinu,
příčemž fenylový zbytek může být substituovaný
jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo
bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou,
ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou,

i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvět-

venou thioalkylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH_3 , OCF_3 , NR^8R^9 nebo $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$, přičemž

- R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy a
- R^{17} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 12 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo

kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

- R^3 značí vodíkový atom nebo atom fluoru,
- m značí celé číslo 1 až 4 ,
- W značí skupinu $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ nebo $-CH=CHCH_2-$,
- U značí skupinu $-CH_2-$,
- A značí fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo thiazolylovou skupinu které mohou být popřípadě jednou až třikrát substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou,
- R^2 značí skupinu $COOR^{24}$, přičemž
- R^{24} značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,
- X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až

8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenylovou skupinu, fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo CONR³⁰, přičemž

R³⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

R¹ značí skupinu COOR³⁵, přičemž

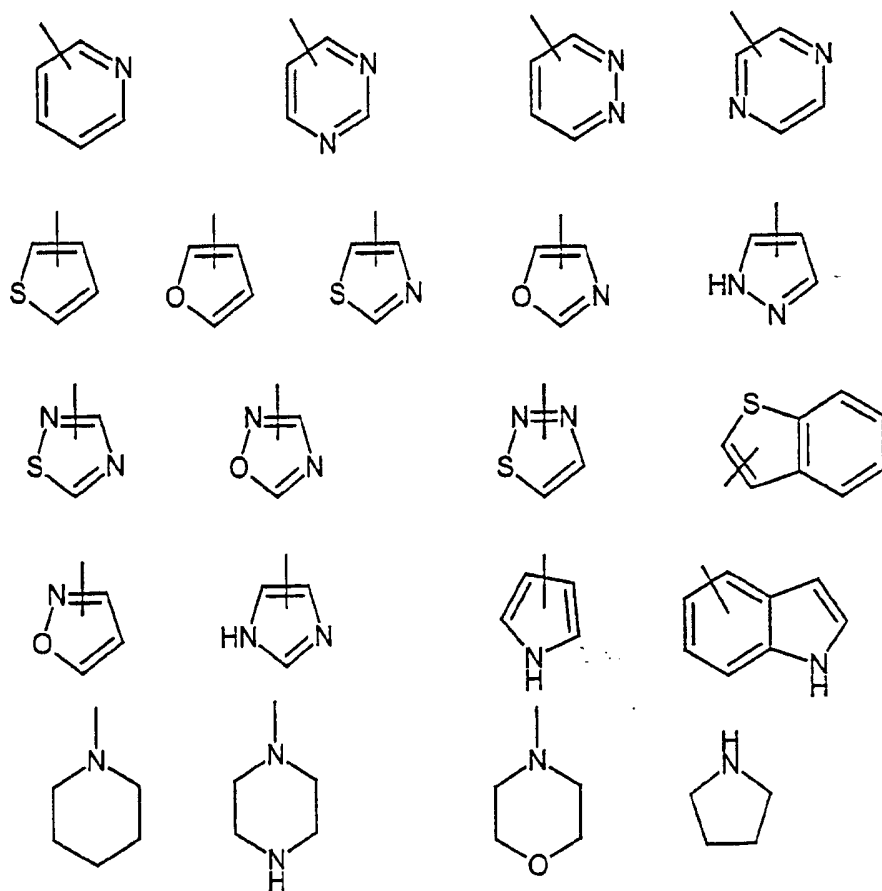
R³⁵ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy.

6. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, ve kterém

V značí kyslíkový atom,

Q značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,

Y značí vodíkový atom, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující



příčemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou

alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo
přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu
s až 4 uhlíkovými atomy,

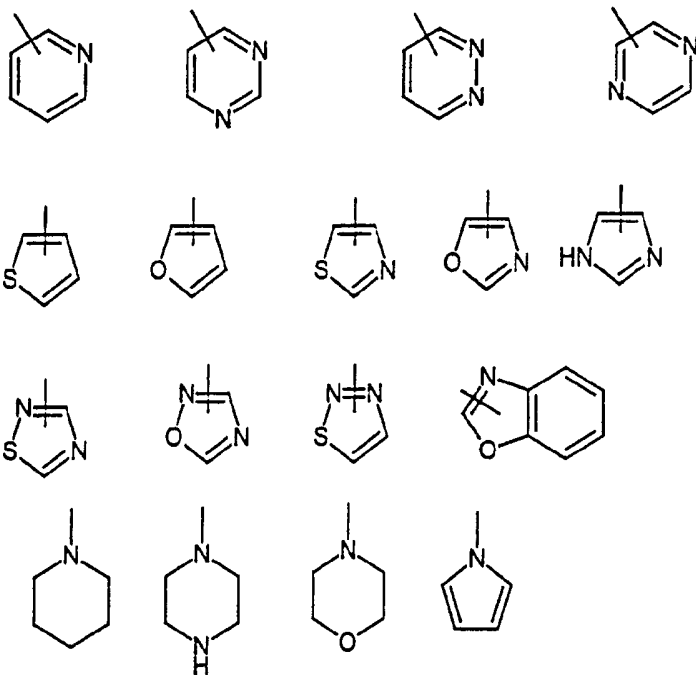
R⁷ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R⁸, R⁹, R¹¹ a R¹² značí nezávisle na sobě vodíkový
atom, přímou nebo rozvětvenou alky-
lovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo feny-
lovou skupinu,
příčemž fenylový zbytek může být jednou až tři-
krát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo
bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou,
ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou,
i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou,
s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou,
t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxy-
skupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou,
nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou,
trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,
nebo dva substituenty z R⁸ a R⁹ nebo R¹¹ a R¹²
mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného
nebo šestičlenného kruhu, který může být přeru-
šen atomem kyslíku nebo dusíku a

R¹⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo
fenylovou skupinu,
příčemž fenylový zbytek může být substituovaný
jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo
bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou,
ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou,

i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂ přímou nebo rozvětvenou alkylou, přímou nebo rozvětvenou alkendylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfo-

13.03.02

nylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyano-skupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH_3 , OCF_3 , NR^8R^9 nebo $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$, přičemž

- R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy a
- R^{17} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo

kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

R^3 značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

m značí celé číslo 1 až 2 ,

W značí skupinu $-CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$,

U značí skupinu $-CH_2-$,

A značí fenylovou skupinu, která může být popřípadě jednou až třikrát substituovaná methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo atomem fluoru, chloru nebo bromu,

R^2 značí skupinu $COOR^{24}$, přičemž

R^{24} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahr-

nějící fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo CONR³⁰, přičemž

R³⁰ značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,

n značí číslo 1 nebo 2 a

R¹ značí skupinu COOR³⁵, přičemž

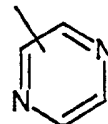
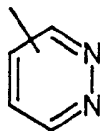
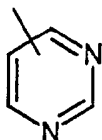
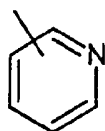
R³⁵ značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy.

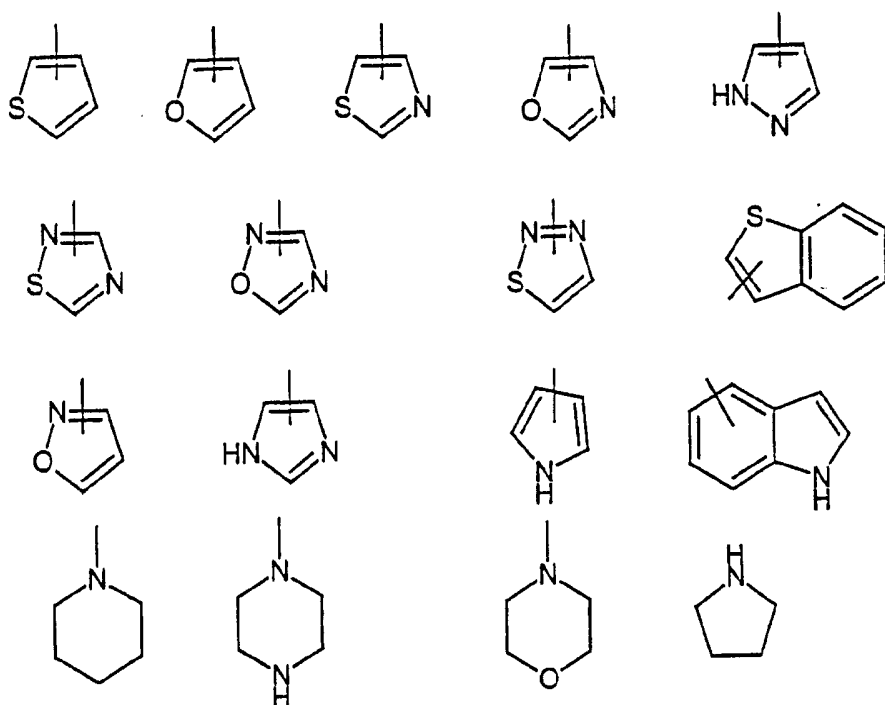
7. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I, ve kterém

V značí kyslíkový atom,

Q značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 9 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou nebo přímou nebo rozvětvenou alkindiylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy, které mohou být jednoduše substituované atomem halogenu,

Y značí vodíkový atom, cyklohexylovou skupinu, fenylovou skupinu nebo heterocyklus ze skupiny zahrnující





příčemž cyklické zbytky mohou být jednou až třikrát substituované přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou, přímou nebo rozvětvenou alkinylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nitroskupinou nebo skupinou SR^6 , NR^8R^9 , NR^7COR^{10} nebo $CONR^{11}R^{12}$, přičemž

R^6 značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^7 značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou

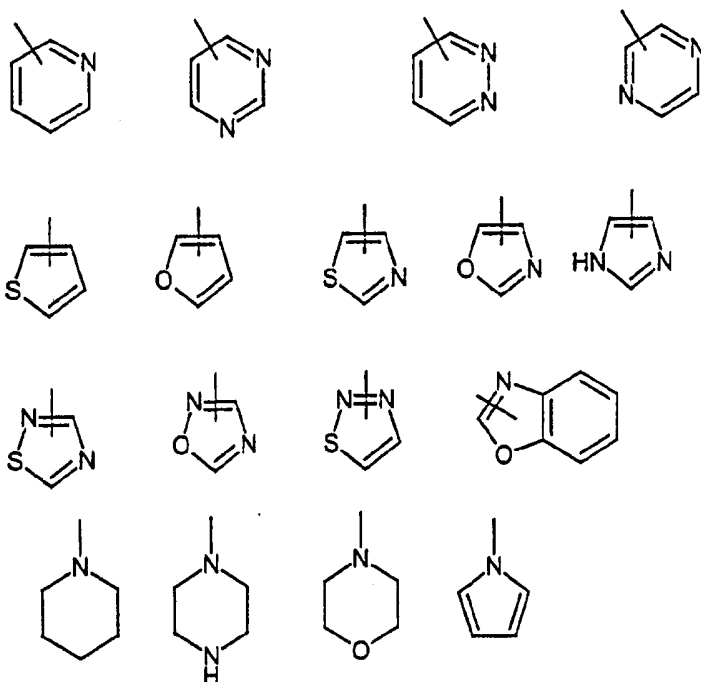
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^8 , R^9 , R^{11} a R^{12} značí nezávisle na sobě vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylový zbytek může být jednou až třikrát substituovaný atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou, nebo dva substituenty z R^8 a R^9 nebo R^{11} a R^{12} mohou být spolu spojeny za tvorby pětičlenného nebo šestičlenného kruhu, který může být přerušen atomem kyslíku nebo dusíku a

R^{10} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylový zbytek může být substituovaný jednou až třikrát atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, nitroskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, trifluormethylovou

skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky substituované jednou až třikrát fenylovou skupinou nebo heterocyklem ze skupiny zahrnující



které mohou být vázané přímo nebo přes skupinu zahrnující O, S, SO, SO₂ přímou nebo rozvětvenou alkylenovou, přímou nebo rozvětvenou alkendiylovou, přímou nebo rozvětvenou alkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou oxyalkyloxylovou, přímou nebo rozvětvenou sulfonylalkylovou nebo přímou nebo rozvětvenou thioalkylovou skupinu se vždy až 4 uhlíkovými atomy a mohou být substituované jednou až třikrát přímou nebo rozvětvenou alkylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou alkoxyalkoxylovou, přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou nebo přímou nebo rozvět-

venou alkenylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem fluoru, chloru, bromu nebo jodu, kyano- skupinou, nitroskupinou nebo skupinou SCH_3 , OCF_3 , NR^8R^9 nebo $\text{NR}^{14}\text{COR}^{17}$, přičemž

- R^{14} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy a
- R^{17} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy, aromatický heterocyklus s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy, které mohou být popřípadě dále substituované atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, aminoskupinou, acetylaminoskupinou, nitroskupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo kyanoskupinou,

a/nebo mohou být cyklické zbytky anelované s aromatickým nebo nasyceným karbocyklem s 1 až 10 uhlíkovými atomy nebo aromatickým nebo nasyceným heterocyklem s 1 až 9 uhlíkovými atomy a s až 3 heteroatomy ze skupi-

ny zahrnující síru, dusík a/nebo kyslík,

- R^3 značí vodíkový atom nebo atom fluoru,
- m značí celé číslo 1 až 2 ,
- W značí skupinu $-CH_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$,
- U značí skupinu $-CH_2-$,
- A značí fenylovou skupinu, která může být popřípadě jednou až třikrát substituovaná methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, n-butylovou skupinou, i-butylovou skupinou, s-butylovou skupinou, t-butylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo atomem fluoru, chloru nebo bromu,
- R^2 značí skupinu COOH
- X značí přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou alkendylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, které mohou obsahovat jednu až tři skupiny ze skupiny zahrnující fenyloxyskupinu nebo skupinu O, CO nebo $CONR^{30}$, přičemž
- R^{30} značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 uhlíkovými atomy,
- n značí číslo 1 nebo 2 a

R^1 značí skupinu COOH.

8. Sloučeniny podle nároku 3 obecného vzorce I , ve kterém

V značí kyslíkový atom,

Q značí methylenovou skupinu,

Y značí fenylovou skupinu, která je substituovaná zbytkem ze skupiny zahrnující 2-fenylethylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-methoxyfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 4-kyanofenylovou skupinu, 4-chlorfenoxyllovou skupinu, 4-methoxyfenoxyskupinu, 4-trifluormethylfenoxyskupinu, 4-kyanofenoxyskupinu a 4-methylfenylovou skupinu,

R^3 značí vodíkový atom nebo atom fluoru,

m značí celé číslo 1 až 2 ,

W značí skupinu $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

U značí skupinu $-\text{CH}_2-$,

A značí fenylovou skupinu,

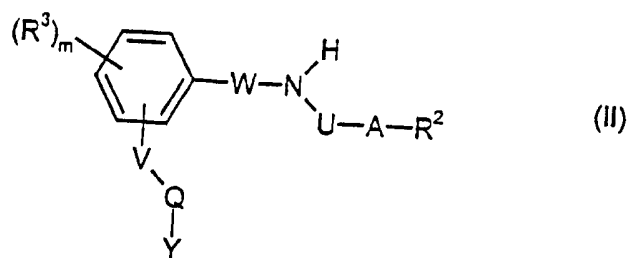
R^2 značí skupinu COOH , přičemž R^2 je uspořádán v poloze 4 ke zbytku U,

X značí skupinu $(\text{CH}_2)_4$ a

R^1 značí skupinu COOH .

9. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se

(A) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



se sloučeninami obecného vzorce III

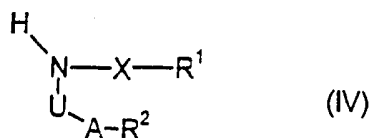


přičemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené v nároku 3 a

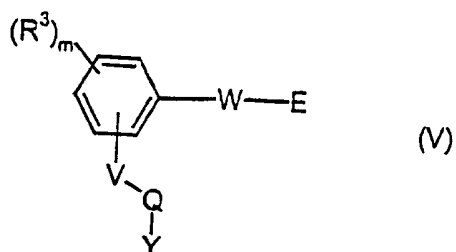
E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci ;

nebo se

(B) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce IV



se sloučeninami obecného vzorce V

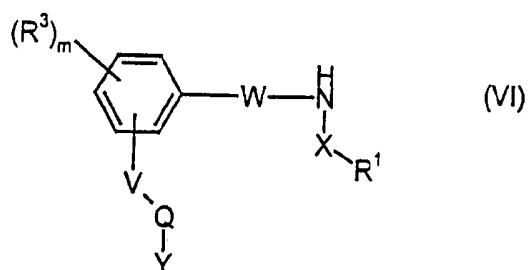


příčemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené v nároku 3 a

E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci ;

nebo se

(C) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VI



se sloučeninami obecného vzorce VII



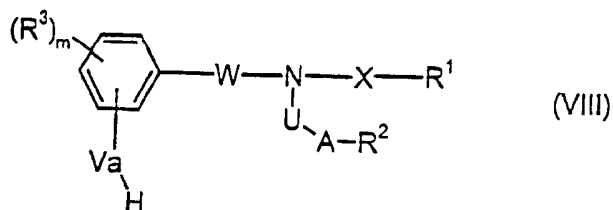
příčemž R^1 , R^2 , R^3 , V, Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené v nároku 3 a

E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou

hydroxyfunkci ;

nebo se

(D) nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce VIII



ve kterém

Va značí atom kyslíku nebo síry

a R^1 , R^2 , R^3 , Q, Y, W, X, U, A a m mají významy uvedené v nároku 3 ,

sw sloučeninami obecného vzorce IX

E-Q-Y

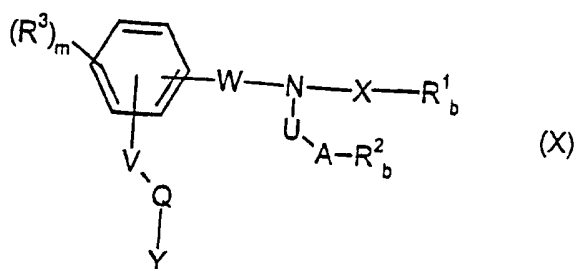
(IX),

ve kterém mají Q a Y významy uvedené v nároku 3 a

E značí buď odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za přítomnosti base, nebo popřípadě aktivovanou hydroxyfunkci ;

nebo se

(E) sloučeniny obecného vzorce X



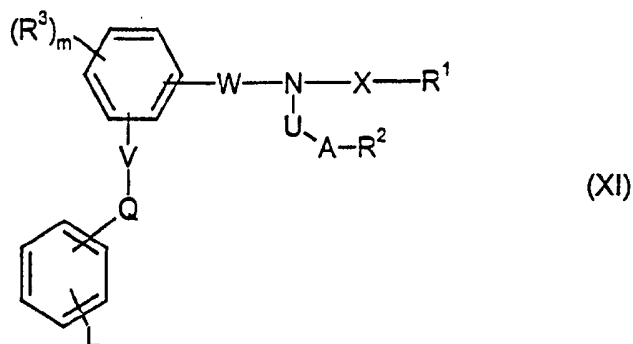
ve kterém R^1 , V , Q , Y , W , X , U , A a m mají významy uvedené v nároku 3 a

R^1_b a R^2_b značí nezávisle na sobě skupinu CN nebo COOalk, přičemž alk značí přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy,

převědou s vodnými roztoky silných kyselin nebo silných basí
na odpovídající volné karboxylové kyseliny ;

nebo se

(F) sloučeniny obecného vzorce XI



ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , V , Q , W , X , U , A a m mají významy uvedené v nároku 3 a

L značí atom bromu nebo jodu nebo skupinu $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{-O}$,

nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce XII



ve kterém

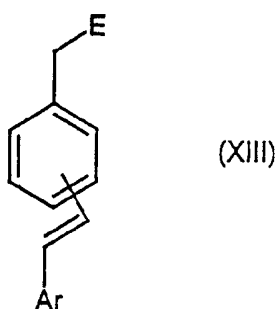
M značí arylovou nebo heteroarylovou skupinu, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkenylovou nebo alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu nebo arylalkylovou, arylalkenylovou nebo arylalkinylovou skupinu a

Z značí skupinu $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ nebo $-\text{Sn}(\text{nBu})_3$,

za přítomnosti palladiové sloučeniny, popřípadě přidavně za přítomnosti redukčního činidla a dalších přísad a za přítomnosti base ;

nebo se

(G) sloučeniny obecného vzorce XIII



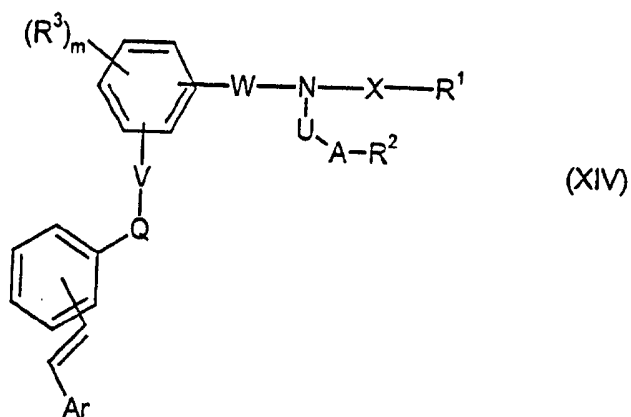
ve kterém

Ar značí arylovou nebo heteroarylovou skupinu a

E značí odštěpitelnou skupinu, která se substituuje za

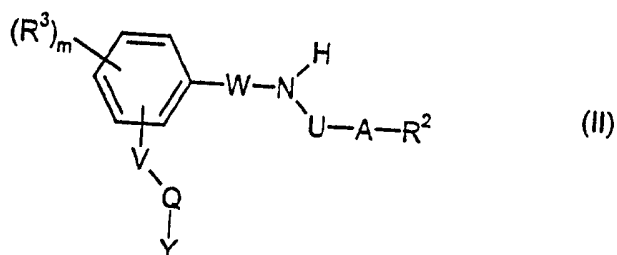
přítomnosti base,

nechají reagovat podle způsobu (D) se sloučeninami obecného vzorce VIII a takto získané sloučeniny obecného vzorce XIV



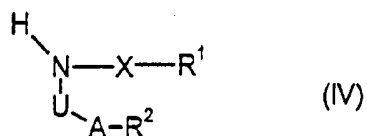
se hydrogenují vodíkem za přítomnosti katalyzátoru.

10. Sloučeniny obecného vzorce II



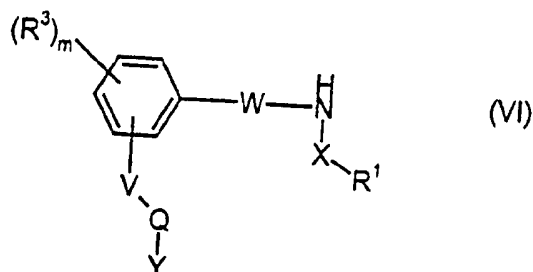
ve kterém mají V, Q, Y, R³, m, W, N, U, A a R² v nároku 3 uvedený význam.

11. Sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém mají U, A, X, R^1 a R^2 v nároku 3 uvedený význam.

12. Sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém mají V, Q, Y, R^3 , m, W, X a R^1 v nároku 3 uvedený význam.

13. Léčivo, obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle některého z předcházejících nároků.

14. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z předcházejících nároků pro výrobu léčiva pro ošetření onemocnění srdečního oběhového systému.

15. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z předcházejících nároků pro výrobu léčiv pro ošetření anginy pectoris, ischemií a srdeční insuficience.

16. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z předcházejících nároků pro výrobu léčiv pro ošetření hypertonie, thromboembolických onemocnění, arteriosklerosy a cévních onemocnění.

17. Použití sloučenin obecného vzorce I podle některého z předcházejících nároků pro výrobu léčiv pro ošetření fibrotických onemocnění.

18. Použití podle nároku 17, přičemž fibrotické onemocnění je fibrosa jater.