

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2003-3005

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C 07 C 211/36 A 61 K 31/425

C 07 C 233/79 A 61 K 31/38

C 07 D 209/14 A 61 P 25/04

C 07 D 333/58

C 07 D 277/62

A 61 K 31/132

A 61 K 31/165

A 61 K 31/404

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.05.2002**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.05.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/10123163**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:

(Věstník č: 3/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/005051**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/090317**

(71) Přihlašovatel:

GRUNENTHAL GMBH, Aachen, DE

(72) Původce:

Sundermann Bernd, Aachen, DE

Hennies Hagen-Heinrich, Simmerath, DE

Engelberger Werner, Stolberg, DE

Kögel Babette-Yvonne, Langerwehe-Hamaich, DE

(74) Zástupce:

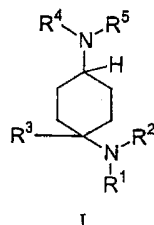
Všetečka Miloš Dr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu,
způsob jejich výroby, léčiva tyto látky
obsahující a jejich použití**

(57) Anotace:

Řešení se týká substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I, ve kterém mají substituenty specifické významy, způsobu jejich výroby, léčiv tyto sloučeniny obsahujících a použití substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu pro výrobu léčiv.



CZ 2003 - 3005 A3

DR. MILOS VSETECKA
advokát
TAM DO PRAHA 2, HÁJKOVA 2

Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující a jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu, způsobu jejich výroby, léčiva tyto sloučeniny obsahujících a použití substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu pro výrobu léčiv.

Dosavadní stav techniky

Heptadekapeptid nociceptin je endogenní ligand ORL 1 (opioid-receptor-like)-receptoru (Meunier a kol., Nature 377, 1995, str. 532-535), který patří do skupiny opioidových receptorů a vyskytuje se v mnoha regionech mozku a míchy (Mollereau a kol., FEBS Letters, 341, 1994, str. 33-38, Darland a kol., Trends in Neurosciences, 21, 1998, str. 215-221). Peptid se vyznačuje vysokou afinitou, hodnotou K_d přibližně 56 pM (Ardati a kol., Mol. Pharmacol. 51, str. 816-824) a vysokou selektivitou pro ORL 1-receptor. ORL 1-receptor je homologní k μ , k a δ opioidovým receptorům a aminokyselinová sekvence nociceptinového peptidu má silnou podobnost se známými opioidovými peptidy. Nociceptinem indukovaná aktivace receptoru vede přes kopulaci s $G_{i/o}$ -proteiny k inhibici adenylátcyklázy (Meunier a kol., Nature 377, 1995, str. 532-535). Také na celulární rovině jsou známé funkční podobnosti μ , k a δ opioidových receptorů s ORL-1-receptorem s ohledem na aktivaci draslíkového kanálu (Matthes a kol., Mol. Pharmacol. 50, 1996, str. 447-450;

Vaughan a kol., Br. J. Pharmacol. 117, 1996, str. 1609-1611) a inhibici L-, N- a P/Q-typu draslíkových kanálů (Conner a kol., Br. J. Pharmacol. 118, 1996, str. 205-207; Knoflach a kol., J. Neuroscience 16, 1996, str. 6657-6664).

Nociceptin-peptid ukazuje po intercerebroventrikulární aplikaci pronociceptivní a hyperalgetickou aktivitu na různých zvířecích modelech (Reinscheid a kol., Science 270, 1995, str. 792-794; Hara a kol., Br. J. Pharmacol. 121, 1997, str. 401-408). Tato zjištění mohou být objasněna jako inhibice stresindukované analgesie (Mogil a kol., Neurosci. Letters 214, 1996, str. 131-134; a Neuroscience 75, 1996, str. 333-337). V této souvislosti je možno také prokázat anxiolytickou aktivitu nociceptinu (Jenck a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 1997, 14854-14858).

Z druhé stránky je možno na různých zvířecích modelech, obzvláště po intrahekální aplikaci, také ukázat antinociceptivní efekt nociceptinu. Nociceptin stimuluje aktivitu kainát- nebo glutamát-stimulovaných ganglienneuronů (Shu a kol., Neuropeptides, 32, 1998, 567-571) nebo glutamát stimulovaných míšních neuronů (Faber a kol., Br. J. Pharmacol., 119, 1996, str. 189-190); působí antinociceptivně v Tail Flick-testu na myších (King a kol., Neurosci. Lett., 223, 1997, 113-116), v Flexor-Reflex-modelu na krysách (Xu a kol., NeuroReport, 7, 1996, 2092-2094) a ve formalinovém testu na krysách (Yamamoto a kol., Neuroscience, 81, 1997, str. 249-254). V modelech pro neuropatické bolesti je možno také prokázat rovněž antinociceptivní účinek nociceptinu (Yamamoto a Nozaki-Taguchi, Anesthesiology, 87, 1997), který je potud obzvláště zajímavý, než to, že zvýší účinek nociceptinu po axotomii spinálních nervů. Toto je v protikladu ke

klasickým opioidům, jejich účinek za těchto podmínek klesá (Abdulla a Smith, J. neurosci., 18, 1998, str. 9685-9694).

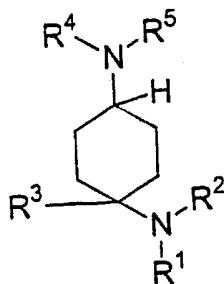
ORL 1-receptor je ještě kromě toho zúčastněný na regulaci dalších fyziologických a patologických procesů. K těmto patří mimo jiné učení a tvorba paměti (Sandin a kol., Eur. J. Neurosci., 9, 1997, str. 194-197; Manabe a kol., Nature, 394, 1997, str. 577-581), sluchové schopnosti (Nishi a kol., EMBO J., 16, 1997, str. 1858-1864), přijímání potravy (Pomonis a kol., NeuroReport, 8, 1996, str. 369-371), regulace krevního tlaku (Gemusel a kol., Life Sci., 60, 1997, str. 141-145; Champion a Kadowitz, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 1997, str. 309-312), Epilepsie (Gutiérrez a kol., Abstract 536.18, Society for Neuroscience, Vol. 24, 18th Ann. Meeting, Los Angeles, listopad 7.-12., 1998) a diureza (Kapista a kol., Life Sciences, 60, 1997, PL 15-21). V přehledném článku Calo a kol. (Br. J. Pharmacol., 129, 2000, 1261-1283) je uveden přehled indikací nebo biologických pochodů, ve kterých hraje roli ORL 1-receptor nebo může hrát s vysokou pravděpodobností. Uváděné jsou mimo jiné: analgesie, stimulace a regulace přijímání potravy, vliv na μ -agonisty, jako je morfin, ošetření projevů odpírání, redukce potenciálu závislosti na morfinu, anxiolýsa, modulace pohybové aktivity, poruchy paměti, epilepsie, modulace roztroušení neurotransmiterů, obzvláště glutamátu, serotoninu a dopaminu a tím neurodegenerativní onemocnění; ovlivnění kardiovaskulárního systému, vyvolání erekce, diureza, antinatriuresa, hospodaření s elektrolyty, arteriální krevní tlak, onemocnění ukládání vody, intestinální motilita (diarrhoe), reaxující efekty na dýchací cesty a mikturační reflex (močová inkontinence). Dále je diskutované použití agonistů a antagonistů jako anoretik, analgetik (také v koadministraci s opioidy) nebo nootropik.

Rovněž četné jsou možnosti použití sloučenin, které se vážou na ORL 1-receptor a tento aktivují nebo inhibují.

Podstata vynálezu

Úkolem předloženého vynálezu tedy je dát k dispozici léčivo, které by působilo na systém nociceptin/ORL 1-receptoru a tedy léčivo, které by bylo obzvláště vhodné pro ošetření onemocnění, která jsou podle stavu techniky spojená s tímto systémem, popřípadě které je vhodné pro použití ve zde uvedených indikacích.

Předmětem předloženého vynálezu jsou tedy v následující skupině sloučenin (A) uvedené substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



ve kterém

I

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo ne-

substituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlí-

kovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou

nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou sku-

pinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(=O)$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát

substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

s tím opatřením

- že když R^3 značí substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a alespoň jeden ze substituentů R^1 nebo R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, R^4 nesmí značit alkylovou skupinu a R^4 a R^5 nesmí společně tvořit heterocyklus,

nebo

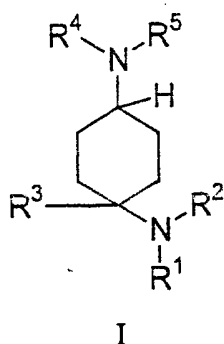
- že když R^3 značí nesubstituovanou fenylovou skupinu a R^1 a R^2 společně značí skupinu $(CH_2)_5$, R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, Y neznačí kyslík nebo síru a R^5 neznačí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

Dalším předmětem, řešícím úkol podle předloženého vynálezu, jsou v následujícím jako skupina sloučenin (B) označované substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované

nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroary-

lovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubsti-

tuované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

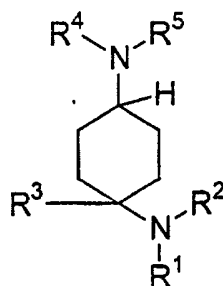
R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou

skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

Dalším předmětem, řešícím úkol podle předloženého vynálezu, jsou v následujícím jako skupina sloučenin (C) označované substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo

nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkýlenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkýlovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkýlovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

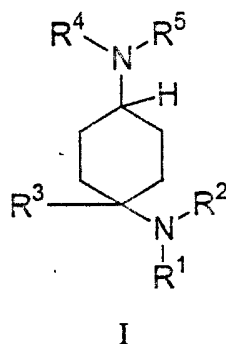
Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi; ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů; nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

Dalším předmětem, řešícím úkol podle předloženého vynálezu, jsou v následujícím jako skupina sloučenin (D) označované substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované

nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou nebo jednou nebo vícekrát substituovanou; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými ato-

my, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cyk-

loalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

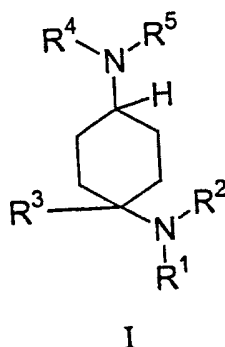
R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy,

nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

Dalším předmětem, řešícím úkol podle předloženého vynálezu, jsou v následujícím jako skupina sloučenin (E) označované substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom;
 alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo
 cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými
 atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo
 nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované
 nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylo-
 vou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované
 nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou sku-
 pinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou
 skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlí-
 kovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou
 nebo vícekrát substituované nebo nesubstituova-
 né;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s
 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se
 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené,
 rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát
 substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo hete-
 roarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo
 vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyce-
 nou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou
 nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlí-
 kovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou
 skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou
 skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo
 vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoiso-

merů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

Všechny tyto sloučeniny, popřípadě skupiny sloučenin podle předloženého vynálezu, vykazují výbornou vazbu na ORL 1-receptor.

Sloučeniny, které mají určitou příbuznost se zde navrhanými sloučeninami, jsou známé z následujících spisů :

- Související US-patenty US 4 460 604, US 4 447 454 a US 4 113 866 (Lednicer a kol.). Zde jsou uvedené sloučeniny popisované jako analgeticky účinné, bez vztahu na ORL 1-receptor.
- US 5 304 479 (Lin a kol.). Zde popsané sloučeniny jsou určené pro použití v analytickém testovacím systému pro stanovení fenylcyklidinu (PCP), obzvláště v tělních tekutinách, bez toho, že by bylo poukazováno na ORL 1-receptor.
- De Costa a kol., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), 1671-1680. Uvedené sloučeniny jsou uvažované v souvislosti se syntesou ireversibilních ligandů na Dopamin-Reuptake-Site, bez toho, že by bylo poukazováno na ORL 1-receptor.

Ve smyslu předloženého vynálezu se rozumí pod pojmem alkylové, popřípadě cykloalkylové zbytky, nasycené a nena-

sycené, ne však aromatické, rozvětvené, nerozvětvené a cyklické uhlovodíky, které mohou být nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované. Při tom značí alkylová skupina s 1 až 2 uhlíkovými atomy alkylovou skupinu s 1 nebo 2 uhlíkovými atomy, alkylová skupina s 1 až 3 uhlíkovými atomy alkylovou skupinu s 1, 2 nebo 3 uhlíkovými atomy, alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atomy alkylovou skupinu s 1, 2, 3 nebo 4 uhlíkovými atomy, alkylová skupina s 1 až 5 uhlíkovými atomy alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4 nebo 5 uhlíkovými atomy, alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atomy alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 nebo 6 uhlíkovými atomy, alkylová skupina s 1 až 7 uhlíkovými atomy alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7 uhlíkovými atomy, alkylová skupina s 1 až 8 uhlíkovými atomy alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 uhlíkovými atomy, alkylová skupina s 1 až 10 uhlíkovými atomy alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10 uhlíkovými atomy a alkylová skupina s 1 až 18 uhlíkovými atomy alkylovou skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 nebo 18 uhlíkovými atomy. Dále značí cykloalkylová skupina se 3 až 4 uhlíkovými atomy cykloalkylovou skupinu se 3 nebo 4 uhlíkovými atomy, cykloalkylová skupina se 3 až 5 uhlíkovými atomy cykloalkylovou skupinu se 3, 4 nebo 5 uhlíkovými atomy, cykloalkylová skupina se 3 až 6 uhlíkovými atomy cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5 nebo 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylová skupina se 3 až 7 uhlíkovými atomy cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6 nebo 7 uhlíkovými atomy, cykloalkylová skupina se 3 až 8 uhlíkovými atomy cykloalkylovou skupinu se 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylová skupina se 4 až 5 uhlíkovými atomy cykloalkylovou skupinu se 4 nebo 5 uhlíkovými atomy, cykloalkylová skupina se 4 až 6 uhlíkovými atomy cykloalkylovou skupinu se 4, 5 nebo 6 uhlíkovými atomy, cykloalkylová skupina se 4 až 7 uhlíkovými atomy

cykloalkylovou skupinu se 4, 5, 6 nebo 7 uhlíkovými atomy, cykloalkylová skupina s 5 až 6 uhlíkovými atomy cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 uhlíkovými atomy a cykloalkylová skupina s 5 až 7 uhlíkovými atomy cykloalkylovou skupinu s 5, 6 nebo 7 uhlíkovými atomy. Ve vztahu k cykloalkylové skupině zahrnuje tento výraz také nasycené cykloalkyly, ve kterých je jeden nebo dva uhlíkové natomy nahrazen heteroatomem ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík. Pod pojem cykloalkyl spadají ale obzvláště také jednou nebo vícekrát, výhodně jednou nenasyčené cykloalkyly bez heteroatomu v kruhu, pokud cykloalkyl nepředstavuje aromatický systém. Výhodně jsou alkylové, popřípadě cykloalkylové zbytky methylová, ethylová, vinylová (ethenylová), propylová, allylová (2-propenylová), 1-propinylová, methylethylová, butylová, 1-methylpropylová, 2-methylpropylová, 1,1-dimethylethylová, pentylová, 1,1-dimethylpropylová, 1,2-dimethylpropylová, 2,2-dimethylpropylová, hexylová, 1-methylpentylová, cyklopropylová, 2-methylcyklopropylová, cyklopropylmethylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklopentylmethylová, cyklohexylová, cykloheptylová a cyklo-oktylová skupina, ale také adamantylová skupina, difluormethylová skupina, trifluormethylová skupina nebo hydroxymethylová skupina, jakož i pyrazolinonová, oxopyrazolinonová, [1,4]dioxanová nebo dioxolanová skupina.

Při tom se rozumí v souvislosti s alkylovou a cykloalkylovou skupinou, pokud tyto nejsou vysloveně definovány jinak, pod pojmem substituovaná ve smyslu tohoto vynálezu substituce alespoň jedním nebo popřípadě také více vodíkovými atomy, atomy fluoru, chloru, bromu a jodu, aminoskupinami, skupinami SH nebo hydroxyskupinami, přičemž pod pojmem "vícekrát substituovaný", popřípadě "substituovaný", při vícenásobné substituci se rozumí to, že substituce je

provedena jak na různých, tak také na stejných atomech vícekrát se stejnými nebo různými substituenty, například třikrát na stejných uhlíkových atomech, jako v případě trifluormethylové skupiny, nebo na různých místech, jako v případě skupiny $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$. Obzvláště výhodné substituenty jsou zde atomy fluoru a chloru a hydroxyskupina. V případě cykloalkylových skupin může být vodíkový atom nahrazen také O-alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy nebo alkylovou skupinou s 1 až 3 uhlíkovými atomy (vždy jednou nebo vícekrát substituovaná nebo nesubstituovaná), obzvláště methylovou skupinou, ethylovou skupinou, n-propylovou skupinou, i-propylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou.

Pod pojmem $(\text{CH}_2)_{3-6}$ se rozumí skupiny $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, pod pojmem $(\text{CH}_2)_{1-4}$ se rozumí skupiny $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a pod pojmem $(-\text{CH}_2)_{4-5}$ se rozumí skupiny $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ a podobně.

Pod pojmem arylový zbytek nebo arylová skupina se rozumí kruhové systémy s alespoň jedním aromatickým kruhem ale bez heteroatomů v také pouze jednom z kruhů. Jako příklady je možno uvést fenylovou, naftylovou, fluoranthylovou, fluorenylovou, tetralinylovou nebo indanylovou skupinu, obzvláště 9H-fluorenylovou nebo anthracenylovou skupinu, které mohou být nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Pod pojmem heteroarylová skupina nebo heteroarylový zbytek se rozumí heterocyklické kruhové systémy s alespoň jedním nenasyceným kruhem, které obsahují jeden nebo více

heteroatomů ze skupiny zahrnující dusík, kyslík a/nebo síru a také mohou být jednou nebo vícekrát substituované. Například mohou být vybrané ze skupiny zahrnující heteroaryly furan, benzofuran, thiofen, benzothiofen, pyrrol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, chinolin, isochinolin, ftalazin, benzo-[1,2,5]thiadiazol, benzothiazol, indol, benzotriazol, benzodioxolan, benzodioxan, karbazol, indol a chinazolin.

Při tom se rozumí v souvislosti s arylovou a heteroarylovou skupinou pod pojmem substituovaný substituce arylu nebo heteroarylu skupinou R^{22} a OR^{22} , atomem halogenu, výhodně fluoru a/nebo chloru, trifluormethylovou skupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou, skupinou $NR^{23}R^{24}$, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy (nasycenou), alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atomy, cykloalkoxyskupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo alkylenovou skupinou se 2 až 6 uhlíkovými atomy.

Při tom značí zbytek R^{22} vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nebo přes alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou nebo alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, přičemž tyto arylové a heteroarylové skupiny samy nesmějí být substituované arylovými nebo heteroarylovými zbytky.

Zbytky R^{23} a R^{24} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nebo přes alkylovou

skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou nebo alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, vázanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, přičemž tyto arylové a heteroarylové skupiny samy nesmějí být substituované arylovými nebo heteroarylovými zbytky,

nebo zbytky R^{23} a R^{24} značí společně skupiny $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{25}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$ a

zbytek R^{25} značí vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 10 uhlíkovými atomy, výhodně alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nebo přes alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou nebo alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou nebo heteroarylovou skupinu, přičemž tyto arylové a heteroarylové skupiny samy nesmějí být substituované arylovými nebo heteroarylovými zbytky.

Pod pojmem sůl se rozumí jakákoliv forma účinné látky podle předloženého vynálezu, ve které tato nabývá ionickou formu, popřípadě je nabitá a je spojena s protiiontem (kationtem nebo aniontem), popřípadě se nachází v roztoku. Pod tím se rozumí také komplexy účinné látky s jinými molekulami a ionty, obzvláště komplexy, které jsou komplexované přes ionické vzájemné působení. Obzvláště se pod tím rozumí (a je to také výhodná forma provedení podle předloženého vynálezu) fyziologicky přijatelné soli, zvláště fyziologicky přijatelné soli s kationty nebo basemi a fyziologicky přijatelné soli s anionty nebo kyselinami nebo také sůl vytvořená s fyziologicky přijatelnou kyselinou nebo s fyziologicky přijatelným kationtem.

Pod pojmem fyziologicky přijatelné soli s anionty nebo kyselinami se rozumí ve smyslu předloženého vynálezu soli alespoň jedné ze součenin podle předloženého vynálezu - většinou, například na dusíku, protonisované - jako kationtu s alespoň jedním aniontem, které jsou fyziologicky přijatelné, obzvláště při použití u lidí a/nebo savců. Obzvláště se rozumí pod tím ve smyslu předloženého vynálezu sůl, vytvořená s fyziologicky přijatelnou kyselinou, totiž sůl odpovídající účinné látky s anorganickými, popřípadě organickými kyselinami, které jsou fyziologicky přijatelné, obzvláště při použití u lidí a/nebo savců. Příklady fyziologicky přijatelných solí určitých kyselin jsou soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou jantarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou vinnou, kyselinou mandlovou, kyselinou fumarovou, kyselinou mléčnou, kyselinou citronovou, kyselinou gluramovou, 1,1-dioxo-1,2-dihydro-1b6-benzo[d]isothiazol-3-onem (kyselina sacharinová), kyselinou monomethylsebakovou, 5-oxo-prolinem, kyselinou hexan-1-sulfonovou, kyselinou nikotinovou, kyselinou 2-aminobenzoovou, kyselinou 3-aminobenzoovou, kyselinou 4-aminobenzoovou, kyselinou 2,4,6-trimethyl-benzoovou, kyselinou a-liponovou, acetylglycinem, kyselinou acetylsalicylovou, kyselinou hippurovou a/nebo kyselinou asparagovou. Obzvláště výhodná je hydrochloridová sůl.

Pod pojmem sůl, vytvořená s fyziologicky přijatelnou kyselinou, se rozumí ve smyslu předloženého vynálezu soli účinné látky s anorganickými, popřípadě organickými kyselinami, které jsou fyziologicky přijatelné, obzvláště při použití u lidí a/nebo savců. Obzvláště výhodný je hydrochlorid. Jako příklady fyziologicky přijatelných

kyselin je možno uvést kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu šťavelovou, kyselinu jantarovou, kyselinu vinnou, kyselinu mandlovou, kyselinu fumarovou, kyselinu mléčnou, kyselinu citronovou, kyselinu gluramovou, 1,1-dioxo-1,2-dihydro-1b6-benzo[d]isothiazol-3-on (kyselina sacharinová), kyselinu monomethylsebakovou, 5-oxo-prolin, kyselinu hexan-1-sulfonovou, kyselinu nikotinovou, kyselinu 2-aminobenzoovou, kyselinu 3-amino-benzoovou, kyselinu 4-aminobenzoovou, kyselinu 2,4,6-trimethyl-benzoovou, kyselinu α -liponovou, acetylglycin, kyselinu acetylsalicylovou, kyselinu hippurovou a/nebo kyselinu asparagovou.

Pod pojmem fyziologicky přijatelné soli s kationty nebo basemi se rozumí ve smyslu předloženého vynálezu soli alespoň jedné ze sloučenin podle předloženého vynálezu - většinou (deprotonované) kyseliny - jako aniontu s alespoň jedním, výhodně anorganickým, kationtem, které jsou fyziologicky přijatelné, obzvláště při použití u lidí a/nebo savců. Obzvláště výhodné jsou soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin, ale také s amoniakem, obzvláště ale soli sodné nebo dvojsodné, draselné nebo dvojdraselné, hořečnaté nebo vápenaté.

Pod pojmem sůl, vytvořená s fyziologicky přijatelným kationtem, se rozumí ve smyslu předloženého vynálezu soli alespoň jedné z odpovídajících sloučenin jako aniontu s alespoň jedním anorganickým kationtem, který je fyziologicky přijatelný, obzvláště při použití u lidí a/nebo savců. Obzvláště výhodné jsou soli alkalických kovů nebo kovy alkalických zemin, ale také amoniaku, obzvláště ale soli sodné nebo dvojsodné, draselné nebo dvojdraselné, hořečnaté

nebo vápenaté.

Při výhodné formě provedení skupin sloučenin (A), (B) nebo (D) jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

Při výhodné formě provedení skupiny sloučenin (E) jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

Při výhodné formě provedení skupiny sloučenin (C) jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlí-

kovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu.

Při výhodné formě provedení skupin sloučenin (A), (B) nebo (C) jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující fenylovou, naftylovou, thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Při výhodné formě provedení skupiny sloučenin (D) jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, thiofenylovou, benzo-thiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Při výhodné formě provedení všech předcházejících sloučenin a skupin sloučenin podle předloženého vynálezu jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I R^4 značí vodíkový atom.

Při výhodné formě provedení všech předcházejících sloučenin a skupin sloučenin podle předloženého vynálezu jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ nebo $C(X)OR^9$, přičemž

X značí kyslík,

obzvláště

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(O)R^7$,

příčemž

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou;

výhodně

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nesubstituovanou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou;

obzvláště

R^7 značí methylovou skupinu.

Při výhodné formě provedení skupin sloučenin (A), (D) nebo (E) jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát

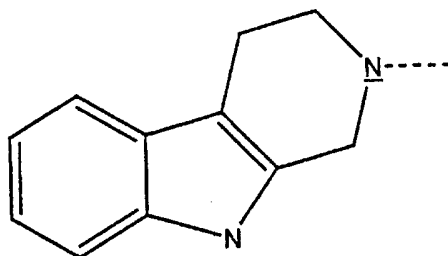
substituovaný nebo nesubstituovaný, výhodně s 5 až 7 atomy kruhu, přičemž vedle obligatorního dusíku je v kruhu 0 až 1 další heteroatom, zvolený ze skupiny zahrnující dusík, síru nebo kyslík;

přičemž z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

výhodně s aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy, přičemž tyto mohou být kondensované s dalšími aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy,

obzvláště z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondensovaný s jedním nebo dvěma dalšími kruhy,

výhodně z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondensovaný se dvěma dalšími kruhy tak, že R^4 a R^5 společně tvoří skupinu vzorce



Při výhodné formě provedení skupin sloučenin (A), (D) nebo (E) jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R⁴ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R⁴ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nerozvětvenou a nesubstituovanou.

Při výhodné formě provedení všech předcházejících sloučenin a skupin sloučenin podle předloženého vynálezu jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthenylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, ben-

zo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolininylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Při další obzvláště výhodné formě provedení všech předcházejících sloučenin a skupin sloučenin podle předloženého vynálezu jsou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu vytvořené tak, že ve vzorci I

R⁵ značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
-CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹CH₂-CH₂R¹²,
-CHR¹¹-CH₂-CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹², -C(Y)-CH₂R¹²,
-C(Y)-CH₂-CH₂R¹² nebo -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R¹², přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H₂,

výhodně

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
-CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹²,
-C(Y)-CH₂R¹² nebo -C(Y)-CH₂-CH₂R¹², přičemž

Y značí kyslík nebo síru,

obzvláště

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
-CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹²
nebo -C(Y)-CH₂R¹², přičemž

Y značí kyslík.

Se zřetelem na tuto formu provedení je obzvláště výhodné, když

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými

atomy v alkylu, nasycenou, nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R¹¹ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; methylovou a ethylovou skupinu a skupinu C(O)O-CH₃,

a/nebo je rovněž obzvláště výhodné, když

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

výhodně

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolininylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Dále jsou obzvláště výhodné substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu, obzvláště ze skupiny zahrnující :

- hydrochlorid N'-benzyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N'-benzyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu,
- hydrochlorid N,N-dimethyl-1-fenyl-N'-propyl-cyklohexan-

- 1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu, polární diastereomer,
- hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N,N'-trimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N,N'-trimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-methyl-benzamidu, polární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-ethyl-benzamidu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid 1-benzyl-N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- 1-benzyl-N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- hydrochlorid 1-benzyl-N'-indan-5-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- dihydrochlorid 1-benzyl-N'-indan-5-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- N'-indan-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin,

- N'-(1H-indol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin,
- N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer,
- N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer,
- N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- N'-indan-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer,
- N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer,
- N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- N'-[2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-1-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- dihydrochlorid N'-indan-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,

- dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-1-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- 1-benzyl-N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diamin,
- 1-benzyl-N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- N,N-dimethyl-N'-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- N,N-dimethyl-N'-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-(2-benzo[b]thiofen-3-yl-ethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-(2-benzo[b]thiofen-3-yl-ethyl)-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-acenaften-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-acenaften-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-5-yl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-5-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,

- dihydrochlorid N'-benzothiazol-6-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-adamantan-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- dihydrochlorid N'-(9-ethyl-9H-karbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N'-(3H-benzotriazol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N'-(3H-benzotriazol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-cyklooktyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- dihydrochlorid N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,

- dihydrochlorid N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- hydrochlorid N'-anthracen-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl, cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-naftalen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diaste-

reomer,

- dihydrochlorid methyl-2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionátu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid methyl-2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionátu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-naftalen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[1,3]dioxo-5-ylmethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N,N'-trimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N,N'-trimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,

- dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-acenaften-5-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-[2-(7-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-cyklooktyl-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,

- dihydrochlorid N'-adamantan-2-yl-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid 3-[2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl-amino)-ethyl]-1H-indol-5-olu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid 3-[2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl-amino)-ethyl]-1H-indol-5-olu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid dimethyl-[1-fenyl-4-(tetrahydro-b-karbolin-2-yl)-vyklohexyl]-aminu,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-[2-(4-fluor-fenyl)-ethyl]-acetamidu, nepolární diastereomer,

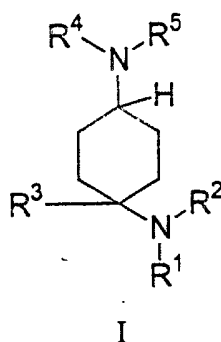
- dihydrochlorid methylesteru kyseliny 2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-propionové, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-(3-fenyl-propyl)-acetamidu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid methylesteru kyseliny -(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-propionové, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-2-(1H-indol-3-yl)-acetamidu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid methylesteru kyseliny 2-(4-dimethylamino-4-thiofen-2-yl-cyklohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionové a
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-acetamidu, nepolární diastereomer,

popřípadě ve formě svých racemátů, uvedených nebo jiných čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi; popřípadě také ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě jiných solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů; nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

Látky podle předloženého vynálezu jsou toxikologicky neškodné, takže jsou vhodné jako farmaceuticky účinné látky

v léčivech.

Dalším předmětem předloženého vynálezu jsou léčiva, obsahující alespoň jeden substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin, označované v následujícím jako (F) , obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

- R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;
- R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;
- R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$,

$C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo

nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$,

$-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

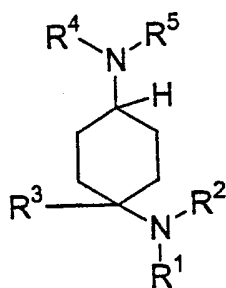
s tím opatřením

- že když R^3 značí substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a alespoň jeden ze substituentů R^1 nebo R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, R^4 nesmí značit alkylovou skupinu a R^4 a R^5 nesmí společně tvořit heterocyklus,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoiso-
merů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve
formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo dia-
stereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých
basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky při-
jatelých solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin
nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

jakož i popřípadě obsahující vhodné přísady a/nebo pomocné
látky a/nebo popřípadě další účinné látky.

Také jsou dalším předmětem předloženého vynálezu léči-
va, obsahující alespoň jeden substituovaný derivát cyklo-
hexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin, označované
v následujícím jako (G) , obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnují-
cí vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlí-
kovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8
uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené
nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované
nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou

skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou

nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyceou, rozvětvenou ebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými

atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu

s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kru-

hu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

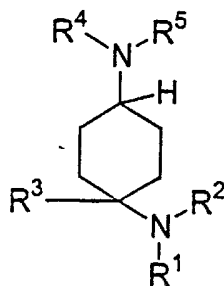
popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

jakož i popřípadě obsahující vhodné přísady a/nebo pomocné látky a/nebo popřípadě další účinné látky.

Také jsou dalším předmětem předloženého vynálezu léčiva, obsahující alespoň jeden substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin, označované v následujícím jako (H) , obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

- R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;
- R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;
- R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo

$S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo

nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$,

$-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

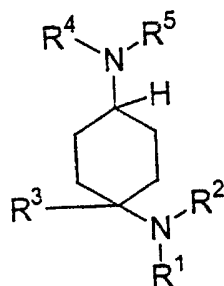
popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
 ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin

nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

jakož i popřípadě obsahující vhodné přísady a/nebo pomocné látky a/nebo popřípadě další účinné látky.

Také jsou dalším předmětem předloženého vynálezu léčiva, obsahující alespoň jeden substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin, označované v následujícím jako (J) , obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom;
 alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo
 cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými
 atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo
 nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované
 nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylo-
 vou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované
 nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou sku-
 pinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou
 skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlí-
 kovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou
 nebo vícekrát substituované nebo nesubstituova-
 né;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s
 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se
 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené,
 rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát
 substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo
 heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou
 nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nena-
 sycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituova-
 nou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4
 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalky-
 lovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo hetero-
 arylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo
 jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo

skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se

3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$,

$-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

jakož i popřípadě obsahující vhodné přísady a/nebo pomocné

látky a/nebo popřípadě další účinné látky.

Výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin, označovaných v následujícím jako (F) nebo (G), obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

Výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin (H) obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

Výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin (J) obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující-

cí vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu,

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

Výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (F), (H) nebo (J) obecného vzorce I, ve kterém

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyce-
nou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituova-
nou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy
vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se
3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu,
které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát
substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou sku-
pinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou,
anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou,
furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou,
indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrroly-
lovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které
jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substi-
tuované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou
skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylo-
vou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou,
naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothio-

fenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující fenylovou, naftylovou, thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin (G) obecného vzorce I , ve kterém

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, thiofenylovou, benzo-thiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují

alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (F), (G), (H) nebo (J) obecného vzorce I , ve kterém R^4 značí vodíkový atom.

Výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (F), (G), (H) nebo (J) obecného vzorce I , ve kterém

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ nebo $C(X)OR^9$, přičemž

X značí kyslík,

obzvláště

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(O)R^7$,

přičemž

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou;

výhodně

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nesubstituovanou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou;

obzvláště

R^7 značí methylovou skupinu.

Dále výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (F), (G) nebo (H) obecného vzorce I, ve kterém

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, výhodně s 5 až 7 atomy kruhu, přičemž vedle obligatorního dusíku je v kruhu 0 až 1 další heteroatom, zvolený ze skupiny zahrnující dusík, síru nebo kyslík;

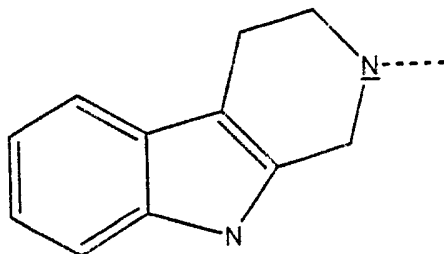
přičemž z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

výhodně s aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy, přičemž tyto mohou být kondensované s dalšími aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy,

obzvláště z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondensovaný s jedním nebo dvěma dalšími kruhy,

výhodně z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondenso-

vaný se dvěma dalšími kruhy tak, že R^4 a R^5 společně tvoří skupinu vzorce



Dále výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (F), (G) nebo (H) obecného vzorce I, ve kterém

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nerozvětvenou a nesubstituovanou.

Dále výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (F), (G), (H) nebo (J) obecného vzorce I, ve

kterém

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthenylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolinonylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou,

fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Dále výhodná léčiva podle předloženého vynálezu obsahují alespoň jeden derivát cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (F), (G), (H) nebo (J) obecného vzorce I, ve kterém

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
 $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

výhodně

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
 $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík nebo síru,

obzvláště

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
 $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$
nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík.

Se zřetelem na tuto poslední skupinu výhodných léčiv

provedení je obzvláště výhodné, když

R¹¹ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R¹¹ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou, nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R¹¹ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; methylovou a ethylovou skupinu a skupinu C(O)O-CH₃,

a/nebo když

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

výhodně

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthenylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolininylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Léčiva podle předloženého vynálezu obsahují vedle alespoň jednoho substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-di-

aminu podle předloženého vynálezu popřípadě vhodné přísady a/nebo pomocné látky, jakož i nosiče, plnidla, rozpouštědla, zředovací činidla, barviva a/nebo pojiva a mohou se používat jako kapalně léčivé formy ve formě injekčních roztoků, kapek nebo štáv, jako polopevně léčivé formy, jako pevně léčivé formy ve formě granulátů, tablet, pelet a kapslí a ve formě náplastí nebo aerosolů. Volba pomocných látek, jakož i jejich použitá množství, závisí na tom, zda se má léčivo aplikovat orálně, parenterálně, intravenosně, intraperitoneálně, intradermálně, intramuskulárně, intranasálně, buccálně, rektálně nebo místně, například na infekce na kůži, sliznici a do očí. Pro orální aplikaci jsou vhodné například přípravky ve formě tablet, dražé, kapslí, granulátů, kapek, štáv a sirupů, pro parenterální, topickou a inhalativní aplikaci jsou vhodné například roztoky, suspence, lehce rekonstituovatelné suché přípravky, jakož i spreje. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu v depotu, v rozpuštěné formě nebo v náplastech, popřípadě za přídavku prostředků podporujících penetraci kůží, jsou vhodné perkutání aplikační přípravky. Orálně nebo perkutálně aplikovatelné formy přípravků mohou uvolňovat substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu také protrahovaně. Principiálně se mohou k léčivům podle předloženého vynálezu přidávat další, odborníkům známé účinné látky.

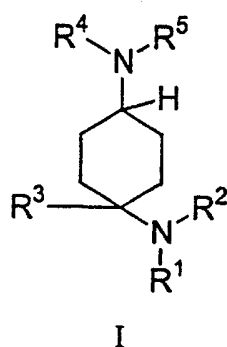
Množství účinné látky, aplikované u pacientů, se mění v závislosti na hmotnosti pacienta, na aplikační formě, indikaci a tíži onemocnění. Obvykle se aplikuje 0,005 mg/kg až 1000 mg/kg, výhodně 0,05 mg/kg až 5 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta alespoň jednoho substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu.

Pro všechny výše uvedené formy léčiv podle předloženého vynálezu je obzvláště výhodné, když léčivo obsahuje vedle alespoň jednoho substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ještě jeden opioid, výhodně silný opioid, obzvláště morfin, nebo anestetikum, výhodně hexobarbital nebo halothan.

Ve výhodné formě léčiva se vyskytuje obsažený substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu jako čistý diastereomer a/nebo enantiomer, jako racemát nebo jako neekvimolární nebo ekvimolární směs diastereomerů a/nebo enantiomerů.

Jak je uvedeno v úvodní části stavu techniky, byl ORL 1-receptor identifikován obzvláště ve stavu bolesti. Odpovídajícím způsobem se mohou substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu použít pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, obzvláště akutní, neuropatické nebo chronické bolesti.

Předmětem předloženého vynálezu je tedy také použití substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu, v následujícím označovaných jako skupina sloučenin (K), obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3

až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8

uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené,

jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom;

cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

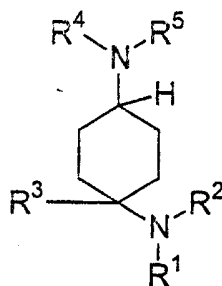
s tím opatřením

- že když R^3 značí substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a alespoň jeden ze substituentů R^1 nebo R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, R^4 nesmí značit alkylovou skupinu a R^4 a R^5 nesmí společně tvořit heterocyklus,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,
pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, obzvláště akutní, neuropatické nebo chronické bolesti.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je také použití substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu, v následujícím označovaných jako skupina sloučenin (L), obecného

vzorci I



I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylo-

vou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou nebo jednou nebo vícekrát substituovanou; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo

cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíko-

vými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom;

alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(0)O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 společně tvoří heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s jinými kruhy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

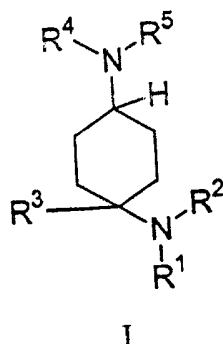
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, obzvláště akutní, neuropatické nebo chronické bolesti.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je také použití

substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu, v následujícím označovaných jako skupina sloučenin (M), obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát

substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo

vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupi-

nu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyce-
nou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu

nu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

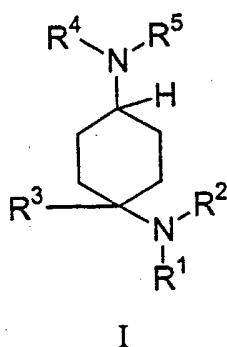
popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, obzvláště akutní, neuropatické nebo chronické bolesti.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je také použití substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu, v následujícím označovaných jako skupina sloučenin (N), obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1

až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo

vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupi-

nu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyce-
nou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

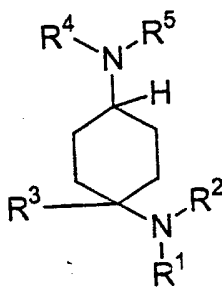
R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(=O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou sku-

pinu, které jsou nesubstituované nebo jednou
nebo vícekrát substituované,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoiso-
merů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve
formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo dia-
stereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých
basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky při-
jatelých solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin
nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,
pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, obzvláště akutní,
neuropatické nebo chronické bolesti.

Jak je uvedeno v úvodní části stavu techniky, hraje
ORL 1-receptor roli vedle funkce ve stavech bolesti ještě ve
velkém počtu jiných fyziologických procesů, obzvláštěního
medicinsky relevantního významu, takže dalším předmětem
předloženého vynálezu je použití substituovaných derivátů
cyklohexan-1,4-diaminu, v následujícím označovaných jako
skupina sloučenin (O), obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnují-

cí vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, roz-

větvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu,

které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesub-

stituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(=O)$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými

atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

pro výrobu léčiva pro ošetření stavů úzkosti, stresu a se stresem spojených syndromů, depresí, epilepsie, Alzheimerovy nemoci, senilní demence, všeobecných kognitivních dysfunkcí, potíží s učením a pamětí (jako nootropikum), projevů odpírání, zneužívání a/nebo závislosti na alkoholu a/nebo drogách a/nebo medikamentech, sexuálních dysfunkcí, kardiovaskulárních onemocnění, hypotense, hypertense, tinitus, puritus, migrén, těžké chorobné závislosti, chybějící motility střev, porušeného přijímání potravy, anorexie, dychtivosti po tucích, lokomotorických poruch, diarrhoe, kachexie a močové inkontinence, popřípadě jako svalového relaxans, antikonvulsiva nebo anestetika, popřípadě pro koadministraci při ošetření opioidním analgetikem nebo anestetikem, pro diuresu nebo antinatriuresu a/nebo anxiolyse.

Při tom může být v některých z výše uvedených použití výhodné, když se použitý substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu vyskytuje jako čistý diastereomer a/nebo enantiomer, jako racemát nebo jako neekvimolární nebo ekvimolární směs diastereomerů a/nebo enantiomerů.

Při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu z některé ze skupin sloučenin (K), (L) nebo (O) může být výhodné, když v obecném vzorci I

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou

nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

Při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin (M) může být výhodné, když v obecném vzorci I

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

Při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin (N) může být výhodné, když v obecném vzorci I

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu,

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituova-

nou nebo nesubstituovanu,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

Při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (K), (M), (N) nebo (O) může být výhodné, když v obecném vzorci I

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které

jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující fenylovou, naftylovou, thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ze skupiny sloučenin (L) může být výhodné, když v obecném vzorci I

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, neroz-

větvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, thiofenylovou, benzo-thiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes

nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

U některého z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu z některé ze skupin sloučenin (K), (L), (M), (N) nebo (O) může být výhodné, když ve vzorci I značí ⁴ vodíkový atom.

Rovněž při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (K), (L), (M), (N) nebo (O) může být výhodné, když v obecném vzorci I

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ nebo $C(X)OR^9$, přičemž

X značí kyslík,

obzvláště

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(O)R^7$,

příčemž

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou;

výhodně

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nesubstituovanou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou;

obzvláště

R^7 značí methylovou skupinu.

Rovněž při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (K), (L), (M) nebo (O) může být výhodné, když v obecném vzorci I

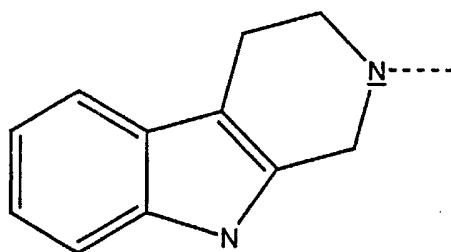
R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, výhodně s 5 až 7 atomy kruhu, přičemž vedle obligatorního dusíku je v kruhu 0 až 1 další heteroatom, zvolený ze skupiny zahrnující dusík, síru nebo kyslík;

příčemž z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

výhodně s aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy, přičemž tyto mohou být kondensované s dalšími aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy,

obzvláště z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondensovaný s jedním nebo dvěma dalšími kruhy,

výhodně z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondensovaný se dvěma dalšími kruhy tak, že R^4 a R^5 společně tvoří skupinu vzorce



Rovněž při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (K), (L), (M) nebo (O) může být výhodné, když v obecném vzorci I

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nasycenou

nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou,
jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R⁴ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nerozvětvenou a nesubstituovanou.

Rovněž při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (K), (L), (M), (N) nebo (O) může být výhodné, když v obecném vzorci I

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftal-

azinylovou nebo chinazolinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

Rovněž při některém z výše uvedených použití substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu ze skupin sloučenin (K), (L), (M), (N) nebo (O) může být výhodné, když v obecném vzorci I

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

výhodně

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík nebo síru,

obzvláště

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
-CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹²
nebo -C(Y)-CH₂R¹², přičemž

Y značí kyslík.

Se zřetelem na tuto poslední formu provedení je výhodné, když u použitých substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou, nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R¹¹ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; methylovou a ethylovou skupinu a skupinu C(O)O-CH₃,

a/nebo když u použitých substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heterocarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

výhodně

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthenylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolinonylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

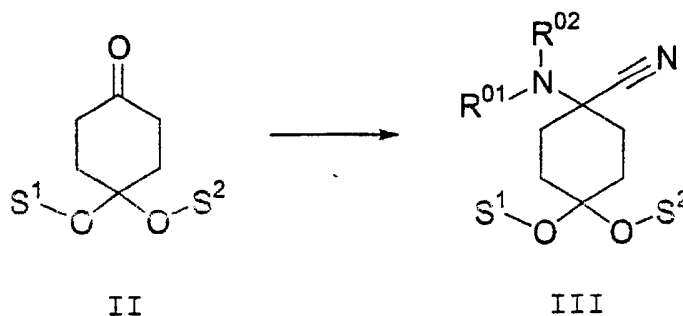
Zásadně může být za zvláštních okolností vhodné, když pro všechny výše popsané substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu, léčiva nebo způsob platí, že R⁴ a R⁵ společně tvoří heterocyklus.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je způsob ošetření, obzvláště při některé z výše uvedených indikací, nehumáních savců nebo lidí, který vyžaduje ošetření bolestí, obzvláště chronických bolestí, aplikací terapeuticky účinné dávky substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu nebo léčiva podle předloženého vynálezu.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu, jaký je uveden v následujícím popisu a příkladech.

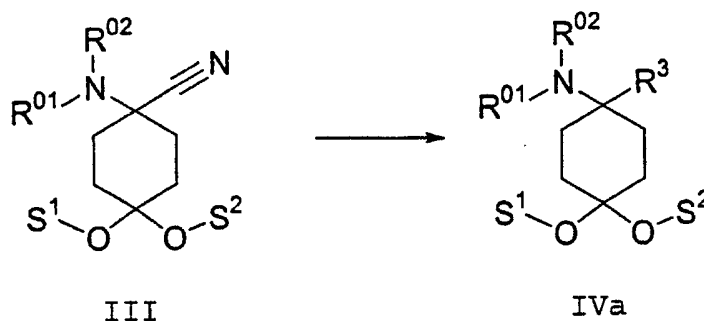
Obzvláště vhodný je při tom v následujícím základním postupu uvedený způsob výroby substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu v následujících krocích :

- a) Cyklohexan-1,4-dion, chráněný skupinami S^1 a S^2 ,
 obecného vzorce II se nechá reagovat za přítomnosti
 sloučeniny vzorce $HNR^{01}R^{02}$ s kyanidem, výhodně kyanidem
 draselným na chráněný derivát N-substituovaného
 1-amino-4-oxo-cyklohexankarbonitrilu obecného vzorce III



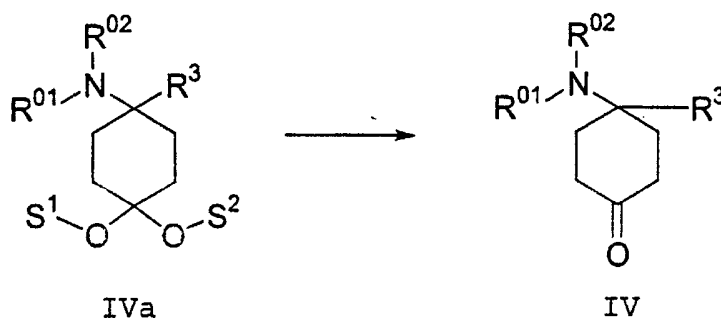
popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně
 acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01}
 a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový
 atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě
 acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin
 s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou
 ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje
 nebo sulfonuje,

- b) aminonitril obecného vzorce III se nechá reagovat s
 organokovovou sloučeninou, výhodně Grignardovým či-
 nidlem nebo organolithnou sloučeninou vzorce $kov-R^3$, tak-
 že vznikne sloučenina obecného vzorce IVa



popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje,

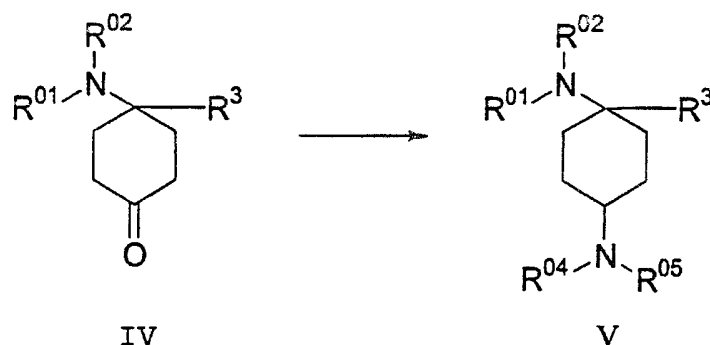
- c) na sloučenině obecného vzorce IVa se ochranné skupiny S^1 a S^2 odštěpí, takže vznikne 4-substituovaný derivát 4-aminocyklohexanonu obecného vzorce IV



popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje, a

- d) 4-substituovaný derivát 4-aminocyklohexanonu obecného vzorce IV se reduktivně aminuje sloučeninou vzorce $HNR^{04}R^{05}$, takže vznikne derivát cyklohexan-1,4-diaminu

obecného vzorce V



a popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje, až vznikne sloučenina obecného vzorce I,

příčemž R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají významy uvedené u obecného vzorce I pro skupinu sloučenin (A) a

R^{01} a R^{02} jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo

heteroarylovou skupinu, které jsou jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo

R^{01} a R^{02} tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{06} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou;

R^{04} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{05} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$,

$-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

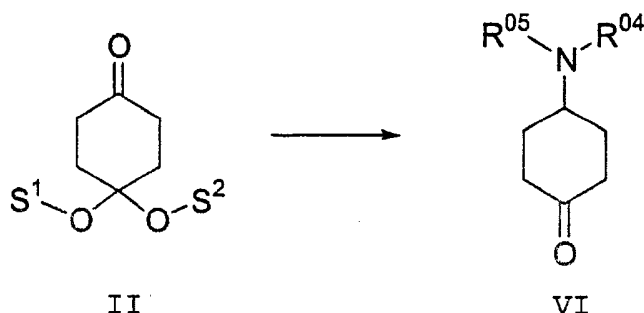
R^{04} a R^{05} společně tvoří heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný a

S^1 a S^2 jsou nezávisle na sobě zvolené z ochranných skupin nebo společně značí jednu ochrannou skupinu, výhodně monoacetal.

Při tom se rozumí pod alkylací také reduktivní amina-ce, neboť vede ke stejnému výsledku.

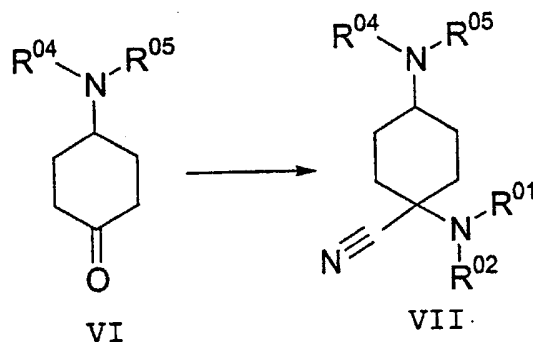
Dalším výhodným předmětem předloženého vynálezu je způsob výroby substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-di-aminu podle předloženého vynálezu, v následujícím uváděný jako alternativní způsob, s následujícími kroky :

- a) Cyklohexan-1,4-dion, chráněný skupinami S^1 a S^2 , obecného vzorce II se reduktivně aminuje pomocí sloučeniny vzorce $HNR^{04}R^{05}$ za vzniku derivátu 4-aminocyklohexanonu obecného vzorce VI



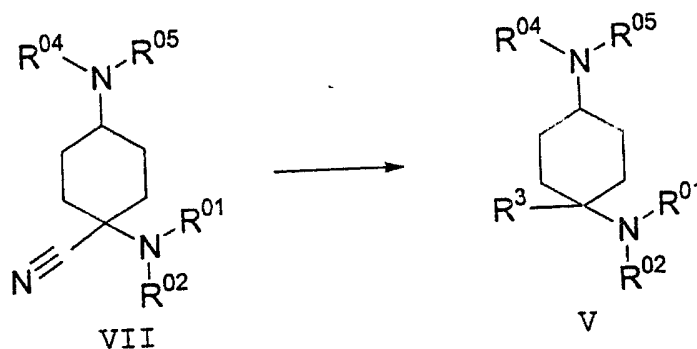
popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{04} a/nebo R^{05} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{04} a/nebo R^{05} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje,

- b) derivát 4-aminocyklohexanonu obecného vzorce VI se za přítomnosti sloučeniny vzorce $HNR^{01}R^{02}$ nechá reagovat s kyanidem, výhodně kyanidem draselným, na derivát cyklohexanonnitrilu obecného vzorce VII



popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{04} a/nebo R^{05} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{04} a/nebo R^{05} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje, a

c) derivát cyklohexanonitrilu obecného vzorce VII se nechá reagovat s organokovovou sloučeninou, výhodně Grignardovým činidlem nebo organolithnou sloučeninou vzorce kov- R^3 a potom se ochranné skupiny S^1 a S^2 odštěpí, takže vznikne sloučenina obecného vzorce V



popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{04} a/nebo R^{05} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{04} a/nebo R^{05} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje,

až vznikne sloučenina obecného vzorce I,

přičemž R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají významy uvedené u obecného vzorce I pro skupinu sloučenin (A) a

R^{01} a R^{02} jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo

R^{01} a R^{02} tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{06} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlí-

kovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^{04} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{05} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^{04} a R^{05} společně tvoří heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasyčený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný a

S^1 a S^2 jsou nezávisle na sobě zvolené z ochranných skupin nebo společně značí jednu ochrannou skupinu, výhodně monoacetal.

Pro oba způsoby je výhodné, když ochranné skupiny na vodíku u R^{01} , R^{02} , R^{04} , R^{05} a/nebo R^{06} jsou zvolené ze skupiny zahrnující alkyl, benzyl nebo karbamáty, například FMOC, Z nebo Boc.

Dále je pro hlavní způsob výhodné, když se reduktivní aminace provádí v kroku d) za přítomnosti mravenčanu amonného, octanu amonného nebo $NaCNBH_3$.

Pro hlavní způsob je také obzvláště vhodná forma provedení, když se namísto reduktivní aminace se sloučeninou $HNR^{04}R^{05}$ v kroku d) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV s hydroxylaminem a po tvorbě oximu se redukuje.

Rovněž tak vhodné je pro alternativní způsob, když je v kroku b) ve vzorci $HNR^{01}R^{02}$ zbytek R^{01} vodík, když se reakce s kyanidem provádí s TMSCN a popřípadě se potom zavede ochranná skupina na R^{01} .

V následujícím je vynález blíže objasněn pomocí příkladů provedení bez toho, že by byl na tyto příklady omezen.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění způsobu podle předloženého vynálezu, neomezují však nijak všeobecnou myšlenku vynálezu.

Výtěžky vyrobených sloučenin nejsou nijak optimalisovány.

Všechny teploty tání jsou nekorigované.

Údaje "EE" značí ethylacetát a "DCM" značí dichlormethan, údaj "ekvivalent" značí ekvivalent množství látky a "M" je údaj o koncentraci v mol/l.

Jako stacionární fáze pro sloupcovou chromatografii se používá silikagel Kieselgel 60 (0,040 až 0,063 mm) firmy E. Merck, Darmstadt.

Zkoušky chromatografií na tenké vrstvě se provádějí za pomoci hotových destiček HPTLC, Kieselgel 60 F 254, firmy E. Merck, Darmstadt.

Poměry mísení pohyblivé fáze pro všechny chromatografické zkoušky jsou uváděné vždy jako objem/objem.

P ř í k l a d 1

Hydrochlorid N'-benzyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

200 g 1,4-dioxa-spiro[4.5]dekan-8-onu se smísí se 200 ml methyllalkoholu, 1680 ml vodného roztoku dimethylaminu (40

% hmotnostních), 303 g hydrochloridu dimethylaminu a 200 g kyanidu draselného a směs se míchá po dobu asi 65 hodin. Získaná bílá suspence se čtyřikrát extrahuje vždy 800 ml diethyletheru, spojené extrakty se zahustí, získaný zbytek se vyjme do asi 500 ml dichlormethanu a fáze se oddělí. Dichlormethanová fáze se vysuší pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltruje a zahustí. Získá se takto 265 g 8-dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitrilu ve formě bílé pevné látky.

50,0 g 8-dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitrilu se rozpustí ve 400 ml tetrahydrofuranu p.a., za chlazení na ledové lázni pod dusíkovou atmosférou se přikape 216 ml komerčně dostupného dvoumolárního roztoku fenylmagnesiumchloridu v tetrahydrofuranu a směs se míchá přes noc za zahřátí na teplotu místnosti. Pro zpracování se za míchání při chlazení ledem přidá 200 ml ledového roztoku chloridu amonného (20 % hmotnostních) a po 30 minutách se fáze oddělí. Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 250 ml diethyletheru, extrakty se smísí s organickou fází, tato se promyje 200 ml vody a potom 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltruje se a zahustí. Získá se takto 60,0 g dimethyl-(8-fenyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-aminu.

165 ml kyseliny chlorovodíkové (32 % hmotnostních) se zředí 100 ml vody, do této asi šestimolární kyseliny chlorovodíkové se přidá 60,0 g dimethyl-(8-fenyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-aminu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin. Reakční směs se potom třikrát promyje vždy 50 ml diethyletheru, zalkalísuje se 100 ml roztoku hydroxidu sodného (32 % hmotnostních) (pH > 10) a třikrát se extrahuje vždy 100 ml dichlormethanu. Extrakty se spojí, vysuší se

pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získá se takto 36,1 g 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu.

2,00 g 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se rozpustí ve 30 ml tetrahydrofuranu p.a. a za míchání v ledové lázni se postupně přidá 986 mg benzylaminu a 794 μ l ledové kyseliny octové. Potom se v průběhu 15 minut po částech přidá 2,72 g natriumtriacetoxyborhydridu a vsázka se míchá po dobu asi 65 hodin. Pro zpracování se přikape 15 ml dvoumolárního hydroxidu sodného (pH > 10) a směs se extrahuje třikrát vždy 25 ml diethyletheru. Spojené organické fáze se potom dvakrát promyjí vždy 20 ml vody, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt se chromatografuje s diethyletherem za přítavku jednoho objemového procenta vodného roztoku amoniaku (25 % hmotnostních) na silikagelu. Získá se takto 844 mg nepolárního diastereomeru N'-benzyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, který se rozpuštěním v 6,8 ml 2-butanonu a přidavkem 27,1 μ l vody a potom 381 μ l chlortrimethylsilanu a míchání přes noc převede na 843 mg korespondujícího hydrochloridu.

P ř í k l a d 2

Hydrochlorid N'-benzyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Stejně jako je popsáno v příkladě 1, získá se také 1,01 g polárního diastereomeru N'-benzyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, který se rozpuštěním v 8,1 ml 2-butanonu a přidavkem 32,5 μ l vody a potom 457 μ l chlortrimethylsilanu a míchání přes noc převede na 781 mg korespon-

dujícího hydrochloridu.

P ř í k l a d 3

Hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

50,0 g 8-dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitrilu (viz příklad 1) se rozpustí ve 400 ml tetrahydrofuranu p.a., za chlazení na ledové lázni se pod dusíkovou atmosférou přikape 214 ml komerčně dostupného dvoumolárního roztoku benzylmagnesiumchloridu v tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá přes noc za zahřátí na teplotu místnosti. Pro zpracování se za míchání při chlazení ledem přidá 200 ml ledového roztoku chloridu amonného (20 % hmotnostních) a po 30 minutách se fáze oddělí. Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 250 ml diethyletheru, extrakty se spojí s organickou fází, promyjí se postupně 200 ml vody a 200 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získá se takto 78,4 g surového produktu, který převážně sestává z (8-benzyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethylaminu a může se bez dalšího čištění nechat dále reagovat.

200 ml kyseliny chlorovodíkové (32 % hmotnostních) se zředí 120 ml vody, do této asi šestimolární kyseliny chlorovodíkové se přidá 78,4 g surového (8-benzyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-dimethylaminu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin. Reakční směs se potom třikrát promyje vždy 100 ml diethyletheru, za chlazení ledovou lázní se zalkalísuje 100 ml roztoku hydroxidu sodného (32 % hmotnostních) (pH > 10) a třikrát se extrahuje vždy 100 ml dichlormetanu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu

sodného, přefiltrují a zahustí. Získá se takto 50,4 g 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu.

2,00 g 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu se rozpustí ve 30 ml tetrahydrofuranu p.a. a za míchání v ledové lázni se postupně přidá 926 mg benzylaminu a 746 μ l ledové kyseliny octové. Potom se v průběhu 15 minut po částech přidá 2,56 g natriumtriacetoxyborhydridu a vsázka se míchá po dobu asi 65 hodin. Pro zpracování se přikape 15 ml dvoumolárního hydroxidu sodného ($\text{pH} > 10$) a směs se extrahuje třikrát vždy 25 ml diethyletheru. Spojené organické fáze se potom dvakrát promyjí vždy 20 ml vody, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt se chromatografuje s diethyletherem za přídavku jednoho objemového procenta vodného roztoku amoniaku (25 % hmotnostních) na silikagelu. Získá se takto 774 mg nepolárního diastereomeru 1,N'-dibenzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, který se rozpuštěním v 6,2 ml 2-butanonu a přídavkem 23,8 μ l vody a potom 334 μ l chlortrimethylsilanu a míchání přes noc převede na 731 mg korespondujícího hydrochloridu.

P ř í k l a d 4

Hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Stejně jako je popsáno v příkladě 3, získá se také 820 g polárního diastereomeru 1,N'-dibenzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, který se rozpuštěním v 6,6 ml 2-butanonu a přídavkem 25,2 μ l vody a potom 354 μ l chlortrimethylsilanu a míchání přes noc převede na 793 mg korespondujícího hydrochloridu.

P ř í k l a d 5

Hydrochlorid N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu

6,00 g 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (viz příklad 3) se rozpustí v 90 ml tetrahydrofuranu p.a. a za míchání v ledové lázni se postupně přidá 1,53 g n-propylaminu a 3,36 ml ledové kyseliny octové. Potom se v průběhu 15 minut po částech přidá 7,68 g natriumtriacetoxyborhydridu a vsázka se míchá po dobu asi 65 hodin. Pro zpracování se přikape 45 ml dvoumolárního hydroxidu sodného (pH > 10) a směs se extrahuje třikrát vždy 50 ml diethyletheru. Spojené organické fáze se potom dvakrát promyjí vždy 50 ml vody, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt (6,43 g) se chromatografuje s diethyletherem za přídavku jednoho objemového procenta vodného roztoku amoniaku (25 % hmotnostních) na silikagelu. Získá se takto 707 mg nepolárního diastereomeru 1-benzyl-N,N-dimethyl-N'-propyl-cyklohexan-1,4-diaminu.

70 mg nepolárního diastereomeru 1-benzyl-N,N-dimethyl-N'-propyl-cyklohexan-1,4-diaminu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a přidá se 370 µl triethylaminu a asi 10 mg 4-dimethylaminopyridinu (DMAP). Za chlazení lázni led/methylalkohol se přikape 311 µl benzoylchloridu a reakční směs se potom za zahřátí na teplotu místnosti míchá přes noc. Pro zpracování se přidá 10 ml pětímolárního roztoku hydroxidu draselného a 10 ml vody, směs se míchá po dobu 10 minut, třikrát se extrahuje vždy 20 ml dichlormethanu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltrují a zahustí. Ze získaného

produktu (834 mg) vyrobí stejně, jako je popsáno v příkladě 1, s vodou a chlortrimethylsilanem 909 mg hydrochloridu N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu.

P ř í k l a d 6

Hydrochlorid N,N-dimethyl-1-fenyl-N'-propyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

10,0 g 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se rozpustí ve 160 ml tetrahydrofuranu p.a. a za míchání v ledové lázni se postupně přidá 2,72 g n-propylaminu a 5,97 ml ledové kyseliny octové. Potom se v průběhu 15 minut po částech přidá 13,6 g natriumtriaceoxyborhydridu a vsázka se míchá podobu asi 65 hodin. Pro zpracování se přikape 85 ml dvoumódního hydroxidu sodného (pH > 10) a směs se extrahuje třikrát vždy 100 ml diethyletheru. Spojené organické fáze se potom dvakrát promyjí vždy 100 ml vody, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. 5,00 g získaného surového produktu (9,79 g) se chromatografuje s diethyletherem za přídavku jednoho objemového procenta vodného roztoku amoniaku (25 % hmotnostních) a za až na čtrnáct objemových procent stoupajícího přídavku methylalkoholu na silikagelu. Získá se takto 2,79 g nepolárního a 1,33 g polárního diastereomeru N,N-dimethyl-1-fenyl-N'-propyl-cyklohexan-1,4-diaminu. Ze vzorku 356 mg nepolárního diastereomeru se získá postupem, popsaným v příkladě 1, s vodou a dichlormethylsilanem ve 2-butanonu 253 mg korespondujícího hydrochloridu.

P ř í k l a d 7

Hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-pro-

pyl-benzamid, nepochární diastereomer

1,00 g nepochárního diastereomeru N,N-dimethyl-1-fenyl-N'-propyl-cyklohexan-1,4-diaminu (viz příklad 6) se rozpustí v 15 ml dichlormethanu a přidá se 560 μ l triethylaminu a asi 10 mg 4-dimethylaminopyridinu (DMAP). Za chlazení lázní led/methylalkohol se přikape 468 μ l benzoylchloridu a reakční směs se potom za zahřátí na teplotu místnosti míchá přes noc. Pro zpracování se přidá 12 ml pětímolárního roztoku hydroxidu draselného a 12 ml vody, směs se míchá po dobu 10 minut, třikrát se extrahuje vždy 25 ml dichlormethanu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltrují a zahustí. Ze získaného produktu (1,31 g) se vyrobí stejně, jako je popsáno v příkladě 1, s vodou a chlortrimethylsilanem ve 2-butanonu 1,01 g nepochárního diastereomeru hydrochloridu N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu.

P ř í k l a d 8

Hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu, polární diastereomer

1,00 g polárního diastereomeru N,N-dimethyl-1-fenyl-N'-propyl-cyklohexan-1,4-diaminu (viz příklad 6) se rozpustí v 15 ml dichlormethanu a přidá se 560 μ l triethylaminu a asi 10 mg 4-dimethylaminopyridinu (DMAP). Za chlazení lázní led/methylalkohol se přikape 468 μ l benzoylchloridu a reakční směs se potom za zahřátí na teplotu místnosti míchá přes noc. Pro zpracování se přidá 12 ml pětímolárního roztoku hydroxidu draselného a 12 ml vody, směs se míchá po dobu 10 minut, třikrát se extrahuje vždy 25 ml dichlormethanu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí

bezvodého síranu hořečnatého, přefiltrují a zahustí. Ze získaného produktu (1,29 g) se vyrobí stejně, jako je popsáno v příkladě 1, s vodou a chlortrimethylsilanem ve 2-butanonu 752 mg polárního diastereomeru hydrochloridu N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu.

P ř í k l a d 9

Hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N,N'-trimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepochární diastereomer

10,0 g 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (viz příklad 3) se rozpustí ve 150 ml tetrahydrofuranu p.a. a za míchání v ledové lázni se postupně přidá 2,24 g benzyl-methyl-aminu a 5,60 ml ledové kyseliny octové. Potom se v průběhu 15 minut po částech přidá 12,8 g natriumtriacetoxyborhydridu a vsázka se míchá přes noc. Pro zpracování se přikape 75 ml dvoumolárního hydroxidu sodného (pH > 10) a směs se extrahuje třikrát vždy 100 ml diethyletheru. Spojené organické fáze se potom dvakrát promyjí vždy 100 ml vody, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt (13,1 g) se chromatografuje s ethylacetátem a za od nuly až na sto objemových procent stoupajícího přídatku methylalkoholu na silikagelu. Získá se takto vedle směsné frakce 5,23 g, 5,37 g nepochárního a 1,20 g polárního diastereomeru N,N-dimethyl-1-fenyl-N'-propyl-cyklohexan-1,4-diaminu. Z nepochárního diastereomeru se získá postupem, popsaným v příkladě 1, s vodou a dichlormethylsilanem ve 2-butanonu 5,44 g korespondujícího hydrochloridu.

P ř í k l a d 10

Hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N,N'-trimethyl-cyklohexan-1,4-

-diaminu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 9, získá se z 1,20 g polárního diastereomeru 1,N'-dibenzyl-N,N,N'-trimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu 1,24 g korespondujícího hydrochloridu.

P ř í k l a d 11

Hydrochlorid N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-methyl-benzamidu, polární diastereomer

15,0 g 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (viz příklad 3) se rozpustí ve 225 ml tetrahydrofuranu p.a. a za míchání v ledové lázni se postupně přidá 4,38 g hydrochloridu methylaminu, 8,9 ml g triethylaminu a 8,40 ml ledové kyseliny octové. Potom se v průběhu 15 minut po částech přidá 19,2 g natriumtriacetoxymorhydridu a vsázka se míchá přes noc. Pro zpracování se přikape 110 ml dvoumolárního hydroxidu sodného (pH > 10) a směs se extrahuje třikrát vždy 200 ml diethyletheru. Spojené organické fáze se potom dvakrát promyjí vždy 200 ml vody, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt (15,0 g) se chromatografuje s methylalkoholem za přídavku jednoho objemového procenta vodného roztoku amoniaku (25 % hmotnostních) na silikagelu. Získá se takto 11,6 g ještě značně znečištěného produktu, který se ještě jednou chromatografuje s ethylacetátem a s přídavkem methylalkoholu, stoupajícím ze dvaceti pěti na padesát objemových procent na silikagelu. Získá se takto 6,67 g 1-benzyl- N,N,N'-trimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu jako směs cis/trans.

3,00 g 1-benzyl-N,N,N'-trimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a přidá se 1,78 ml

triethylaminu a asi 10 mg 4-dimethylaminopyridinu (DMAP). Za chlazení lázní led/methylalkohol se přikape 1,41 ml benzoylchloridu a reakční směs se potom za zahřátí na teplotu místnosti míchá přes noc. Pro zpracování se přidá 50 ml pětimolárního roztoku hydroxidu draselného a 50 ml vody, směs se míchá po dobu 10 minut, třikrát se extrahuje vždy 50 ml dichlormethanu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt (3,61 g) se chromatografuje se směsí methylalkoholu a diethyletheru 1 : 1 na silikagelu. Získá se takto 231 mg polárního diastereomeru N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-methyl-benzamidu, ze kterého se vyrobí stejně, jako je popsáno v příkladě 1, s vodou a chlortrimethylsilanem ve 2-butanonu 188 mg korespondujícího hydrochloridu.

P ř í k l a d 12

Hydrochlorid N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-ethyl-benzamid, polární diastereomer

15,0 g 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (viz příklad 3) se rozpustí ve 225 ml tetrahydrofuranu p.a. a za míchání v ledové lázni se postupně přidá 2,89 g ethylaminu a 8,40 ml ledové kyseliny octové. Potom se v průběhu 15 minut po částech přidá 19,2 g natriumtriacetoxyborhydridu a vsázka se míchá přes noc. Pro zpracování se přikape 110 ml dvoumolárního hydroxidu sodného (pH > 10) a směs se extrahuje třikrát vždy 200 ml diethyletheru. Spojené organické fáze se potom dvakrát promyjí vždy 200 ml vody, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt (15,7 g) se chromatografuje s methylalkoholem za přídavku jednoho objemového

27.11.03

procenta vodného roztoku amoniaku (25 % hmotnostních) na silikagelu. Získá se takto 14,1 g ještě značně znečištěného produktu, který se ještě jednou chromatografuje s methylalkoholem s přidavkem jednoho objemového procenta roztoku amoniaku (25 %) na silikagelu. Získá se takto 12,1 g 1-benzyl-N'-ethyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu jako směs cis/trans.

3,00 g 1-benzyl-N'-ethyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu se rozpustí v 50 ml dichlormethanu a přidá se 1,68 ml triethylaminu a asi 10 mg 4-dimethylaminopyridinu (DMAP). Za chlazení lázní led/methylalkohol se přikape 1,40 ml benzoylchloridu a reakční směs se potom za zahřátí na teplotu místnosti míchá přes noc. Pro zpracování se přidá 50 ml pětimolárního roztoku hydroxidu draselného a 50 ml vody, směs se míchá po dobu 10 minut, třikrát se extrahuje vždy 50 ml dichlormethanu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu hořečnatého, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt (4,05 g) se chromatografuje se směsí methylalkoholu a diethyletheru 1 : 1 na silikagelu. Získá se takto 1,09 g polárního diastereomeru N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-ethyl-benzamidu, ze kterého se vyrobí stejně, jako je popsáno v příkladě 1, s vodou a chlortrimethylsilanem ve 2-butanonu 1,01 g korespondujícího hydrochloridu.

P ř í k l a d 13

Dihydrochlorid 1-benzyl-N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethylcyklohexan-1,4-diaminu

14,5 g 3-formylindolu a 13,9 g hydrochloridu hydroxylaminu se zahřívá po dobu 2 hodin k varu ve směsi vysušeného

pyridinu (80 ml) a absolutního ethylalkoholu (80 ml). Zprvu žlutá reakční směs se po této době obarví silně červeně. Potom se rozpouštědlo ve vakuu oddestiluje. Pro odstranění pyridinu se získaný zbytek ještě třikrát odpaří do sucha s ethylalkoholem (vždy 30 ml). Zbytek se potom smísí se 100 ml vody a po dobu 30 minut se silně míchá na magnetické míchačce. Reakční roztok se vznikající růžově zbarvenou pevnou látkou se chladí po dobu 2 hodin v chladničce. Získaný oxim se odsaje, třikrát se promyje vždy 25 ml vody a v exikátoru se osuší. Získá se takto 15,6 g 1H-indol-3-karbaldehyd-(Z)-oximu s teplotou tání 190 až 193 °C .

4,8 g 1H-indol-3-karbaldehyd-(Z)-oximu se suspenduje ve 100 ml ethylalkoholu (těžko rozpustný) a zředí se 100 ml pětimolárního hydroxidu sodného. Reakční nádoba se stále proplachuje lehkým proudem argonu. K reakční směsi se nyní po částech přidá 20 g Devardovy slitiny, přičemž přidavek způsobuje silnou reakci. Během doby se chladí ledovou vodou. Po dvou hodinách se přidavek ukončí, míchá se ještě po dobu 30 minut při teplotě místnosti a reakční směs se potom zředí 100 ml vody. Methylalkohol se ve vakuu odtáhne a vodný roztok se extrahuje čtyřikrát vždy 50 ml diethyletheru. Po vysušení a oddestilování diethyletheru se získaný zbytek čistí krystalisací ze 20 ml toluenu. Získá se takto 2,2 g C-(1H-indol-3-yl)-methylaminu jako béžové pevné látky s teplotou tání 90 až 94 °C , která na světle při teplotě místnosti rychle barvu mění. Je možné po několik dní skladování ve tmavé lahvi a ve chladničce.

292 mg C-(1H-indol-3-yl)-methylaminu se pod argonovou atmosférou částečně rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. Po přidavku 463 mg 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (viz příklad 3), 4 mmol ledové kyseliny

octové a 550 mg natriumtriacetoxyborhydridu se míchá suspense po dobu 72 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zředí 10 ml vody, organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje diethyletherem, načež se silně zalkalísuje hydroxidem sodným. Znovu se čtyřikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu. Ze spojených ethylacetátových fází vypadává ještě během zpracování světlá sraženina. Po ochlazení se tato odsaje, dvakrát se promyje studeným ethylacetátem a usuší se. Takto získaný produkt (235 mg) je bílý a pevný a má teplotu tání 194 až 198 °C. 217 mg tohoto produktu se za tepla rozpustí ve směsi 30 ml 2-butanonu a 10 ml ethylalkoholu a při teplotě místnosti se přidá 1,5 ml nasycené ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M). Po 2 hodinách nevypadne ještě žádná sraženina a také po redukci množství rozpouštědla a chlazení nevypadne žádný hydrochlorid. Proto se směs při teplotě 40 °C ve vakuu odpaří do sucha a přebytečný chlorovodík se odtáhne. Jako zbytek se získá 260 mg dihydrochloridu 1-benzyl-N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethylcyklohexan-1,4-diaminu jako světle růžově zbarvená pevná látka s teplotou tání 170 až 174 °C .

P ř í k l a d 14

1-benzyl-N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methylethyl]-N,N-dimethylcyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans

348 mg DL- α -methyltryptaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu za vzniku čirého roztoku a po přidavku 463 mg 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (viz příklad 3) a 229 μ l ledové kyseliny octové se směs míchá suspense po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 550 mg natriumacet-

oxyborhydridu a suspence se míchá dalších 72 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zředí 20 ml vody, organická fáze se oddělí a vodná fáze se jednou extrahuje diethyletherem, načež se silně zalkalísuje hydroxidem sodným ($\text{pH} > 10$). Při tom vypadává gelovitá sraženina, která se rozpustí v ethylacetátu. Vodná fáze se čtyřikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu, ethylacetátové fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se do sucha. Jako zbytek se získá 766 mg směsi cis- a trans-1-benzyl-N'-[2-(1H-indol-3-yl)-N,N-dimethylcyklohexan-1,4-diaminu jako sklovitá pevná látka s teplotou tání 48 až 53 °C .

P ř í k l a d 15

Hydrochlorid 1-benzyl-N'-indan-5-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diamin

266 mg 5-aminoindanu a 462 mg 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (viz příklad 3) se pod argonovou atmosférou rozpustí ve vysušeném 1,2-dichlorethanu a míchá se po dobu 24 hodin při teplotě místnosti se 2 g síranu sodného. K této směsi se přidá 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zahustí a hodnota pH získaného zbytku se upraví pomocí pětímolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody a extrahuje se čtyřikrát vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje s ethylacetátem na silikagelu, přičemž se takto získá 440 mg 1-benzyl-N'-indan-5-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bezbarvé olejovité látky. Pro výrobu hydrochloridu se base

rozpustí v 8 ml 2-butanonu a smísí se s 1,75 ml 1,85 M ethanolické kyseliny chlorovodíkové. Vypadlá pevná látka se odsaje a usuší. Získá se takto 280 mg hydrochloridu 1-benzyl-N'-indan-5-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 200 až 203 °C .

P ř í k l a d 16

Dihydrochlorid 1-benzyl-N'-indan-1-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans

266 mg 1-aminoindanu a 462 mg 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (viz příklad 3) se pod argonovou atmosférou rozpustí ve vysušeném 1,2-dichlorethanu a míchá se po dobu 24 hodin při teplotě místnosti se 2 g síranu sodného. K této směsi se přidá 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zahustí a hodnota pH získaného zbytku se upraví pomocí pětímolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody a extrahuje se čtyřikrát vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje s ethylacetátem na silikagelu, přičemž se takto získá 696 mg 1-benzyl-N'-indan-1-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bezbarvé olejovité látky. Pro výrobu hydrochloridu se base rozpustí v 10 ml 2-butanonu a smísí se s 2,80 ml 1,85 M ethanolické kyseliny chlorovodíkové. Vypadlá pevná látka se odsaje a usuší. Získá se takto 540 mg dihydrochloridu směsi cis- a trans-1-benzyl-N'-indan-1-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 170 až 172 °C .

P ř í k l a d 17

N'-indan-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin

266 mg 1-aminoindanu a 434 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu a 10 ml tetrahydrofuranu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a získaný zbytek se zalkalísuje pětímolárním hydroxidem sodným na pH 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody a extrahuje se pětkrát vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu, přičemž se takto získá 200 mg N'-indan-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 99 až 101 °C .

P ř í k l a d 18

N'-(1H-indol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenylcyklohexan-1,4-diamin

264 mg 5-aminoindanu a 434 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu a 10 ml tetrahydrofuranu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a získaný zbytek se zalkalísuje pětímolárním hydroxidem sodným na pH 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody a extrahuje se čtyřikrát vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty

se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu, přičemž se takto získá 315 mg N'-(1H-indol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 191 až 192 °C .

P ř í k l a d 19

N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans

292 mg C-(1H-indol-3-yl)-methylaminu se pod argonovou atmosférou prakticky do čirého stavu rozpustí v 15 ml vysušeného 1,2-dichlormethanu a 5 ml tetrahydrofuranu. Po přidavku 435 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu, 4 mmol ledové kyseliny octové a 550 mg natriumtriacetoxyborhydridu se získá suspence, která se míchá po dobu 72 odin při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs smísí se 20 ml vody a silně se míchá po dobu jedné hodiny. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 10 ml diethyletheru a potom se silně zalkalísuje pětimolárním hydroxidem sodným. Potom se vodná fáze čtyřikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu, přičemž vypadne pevná látka, která se rozpustí za zahřátí v 50 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt (382 mg) se překrystalisuje ze směsi 1 ml methylalkoholu a 5 ml ethylacetátu. Získaná sraženina se odsaje a promyje se malým množstvím studeného ethylacetátu. Získá se takto 156 mg N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu jako směs cis/trans.

P ř í k l a d 20

N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer

Matečný roztok, získaný podle příkladu 19, se zahustí, přičemž se získá 173 mg nepolárního diastereomeru N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu s teplotou tání 170 až 178 °C .

P ř í k l a d 21

N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer

320 mg tryptaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K tomuto roztoku se přidá 435 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu, 229 µl ledové kyseliny octové a 550 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 3 dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se směs smísí s 20 ml vody, organická fáze se oddělí, vodná fáze se jednou extrahuje diethyletherem a potom se silně zalkalísuje hydroxidem sodným. Vodná fáze je při pH 10 mléčně zakalená. Potom se extrahuje čtyřikrát vždy 10 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt (674 mg) se dvakrát krystalisuje z 5 ml ethylacetátu ethylacetátu, přičemž se takto získá 22 mg nepolárního diastereoisomeru N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu s teplotou tání 134 až 138 °C .

P ř í k l a d 22

N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans

Jak je popsáno v příkladě 21, získá se také 320 mg N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu jako směs cis/trans isomerů s teplotou tání 149 až 153 °C .

P ř í k l a d 23

N'-indan-5-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer

266 mg 5-aminoindanu a 434 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a získaný zbytek se zalkalísuje pětímolárním hydroxidem sodným na pH 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody a extrahuje se čtyřikrát vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu, přičemž se takto získá 270 mg N'-indan-5-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 162 až 164 °C .

P ř í k l a d 24

N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-

-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer

348 mg (2 mmol) DL- α -methyltryptaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu a po přidavku 435 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu a 229 μ l ledové kyseliny octové se směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 550 mg natriumacetoxyborhydridu a suspense se míchá po dobu 4 dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zředí 15 ml vody, organická fáze se oddělí a vodná fáze se jednou promyje 10 ml diethyletheru, načež se silně zalkalísuje hydroxidem sodným. Vodná fáze se čtyřikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu, ethylacetátové fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Získaný surový produkt (723 mg) se dvakrát krystalisuje ze směsi 2 ml ethylacetátu a 6 ml cyklohexanu. Získá se takto frakce nepolárního diastereoisomeru N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu (128 mg) s teplotou tání 155 až 162 °C .

P ř í k l a d 25

N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans

Jak je uvedeno v příkladě 24, získá se také 375 mg N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu jako směs cis/trans isomerů ve formě tmavožluté olejovité látky.

P ř í k l a d 26

N'-[2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fe-

nyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans

440 mg (1,65 mmol) 5-benzyloxytryptaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 14 ml vysušeného 1,2-dichlor-ethanu (lehce zakalený roztok) a po přidavku 359 mg (1,65 mmol) 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu a 189 μ l ledové kyseliny octové (3,3 mmol) se směs míchá po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Potom se přidá 462 mg natriumacetoxyborhydridu a suspence se míchá po dobu 4 dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zředí 15 ml vody, organická fáze se oddělí a vodná fáze se jednou promyje 20 ml diethyletheru, načež se silně zalkalísuje hydroxidem sodným. Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 10 ml diethyletheru a čtyřikrát vždy 10 ml ethylacetátu, extrakty se, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Získaný surový produkt (686 mg) se krystalizuje ze směsi 35 ml ethylacetátu a 5 ml cyklohexanu. Získá se takto 396 mg N'-[2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu jako směs cis/trans s teplotou tání 130 až 134 °C .

P ř í k l a d 27

Dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-1-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu

181 mg 1-aminofluorenu (1 mmol) a 217 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu (1 mmol) se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidá 1 mmol ledové kyseliny octové a 300 mg natriumacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxi-

du sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, čtyřikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 200 mg N'-(9H-fluoren-1-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bezbarvé olejovité látky, který se pro výrobu hydrochloridu rozpustí v 5 ml 2-butanolu a smísí se s 0,7 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M). Takto získaný dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-1-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu se odsaje a usuší. Získá se takto 220 mg produktu s teplotou tání 223 až 225 °C.

P ř í k l a d 28

Dihydrochlorid N'-indan-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans

266 mg 2-aminoindanu (2 mmol) a 434 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu (2 mmol) se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natrium-acetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, čtyřikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 490 mg N'-indan-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky, který se pro

výrobu hydrochloridu rozpustí v 10 ml 2-butanonu a smísí se se 2 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M). Takto získaný dihydrochlorid N'-(indan-2-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu se odsaje a usuší. Získá se takto 540 mg produktu s teplotou tání 224 až 226 °C.

P ř í k l a d 29

Dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans

362 mg 9-aminofluorenu (2 mmol) a 434 mg 4-dimethyl-amino-4-fenylcyklohexanonu (2 mmol) se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, pětkrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 440 mg N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky, který se pro výrobu hydrochloridu rozpustí v 10 ml 2-butanonu a smísí se s 1,55 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M). Takto získaná směs dihydrochloridu N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu se odsaje a usuší. Získá se takto 460 mg produktu s teplotou tání 202 až 205 °C.

P ř í k l a d 30

1-benzyl-N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diamin

181 mg 1-aminofluorenu (1 mmol) a 231 mg 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (1 mmol) se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidá 1 mmol ledové kyseliny octové a 300 mg natriumacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, čtyřikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 150 mg 1-benzyl-N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 123 až 125 °C.

P ř í k l a d 31

1-benzyl-N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans

292 mg C-(1H-indol-3-yl)-methylaminu se pod argonovou atmosférou částečně rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. Po přidavku 463 mg 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu (viz příklad 3), 4 mmol ledové kyseliny octové a 550 mg natriumtriacetoxyborhydridu se míchá suspense po dobu 72 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zředí 10 ml vody, organická fáze se oddělí

a vodná fáze se dvakrát extrahuje diethyletherem, načež se silně zalkalísuje hydroxidem sodným. Znovu se čtyřikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu. Ze spojených ethylacetátových fází vypadává ještě během zpracování světlá sraženina. Po ochlazení se tato odsaje, dvakrát se promyje studeným ethylacetátem a usuší se. Získá se takto 235 mg 1-benzyl-N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu jako směs cis/trans, který má teplotu tání 194 až 198 °C.

P ř í k l a d 32

N,N-dimethyl-N'-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans

450 mg C-(1H-indol-3-yl)-methylaminu se pod argonovou atmosférou částečně rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. Po přidavku 609 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu, 5,6 mmol ledové kyseliny octové, 2 g síranu sodného a 770 mg natriumtriacetoxyborhydridu se míchá suspense po dobu 5 dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zředí 20 ml vody, organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 5 ml diethyletheru, načež se silně zalkalísuje hydroxidem sodným. Znovu se extrahuje dvakrát vždy 5 ml diethyletheru a čtyřikrát vždy 10 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt se chromatografuje se směsí methylalkoholu a triethylaminu (100 : 1) na silikagelu. Získá se takto 52 mg N,N-dimethyl-N'-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu jako směs cis/trans.

P ř í k l a d 33

N,N-dimethyl-N'-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 32, získá se také 106 mg polárního diastereomeru N,N-dimethyl-N'-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu.

P ř í k l a d 34

Dihydrochlorid N'-(2-benzo[b]thiofen-3-yl-ethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans

1,16 g (30,3 mmol) lithiualuminiumhydridu se suspenduje ve 100 ml vysušeného diethyletheru a do této suspence se přidá pod argonovou atmosférou 4,04 g (30,3 mmol) bezvodého chloridu hlinitého. Po pěti minutách se přidá roztok 5,25 g (30,3 mmol) benzo[b]thiofen-3-acetonitrilu v 70 ml vysušeného diethyletheru. Po dokončení přidavku se reakční směs zahřívá po dobu čtyř dnů k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs znovu smísí s 930 mg lithiualuminiumhydridu a 500 mg chloridu hlinitého a dále se po dobu 8 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Pro zpracování se neutralisuje 80 ml vodného roztoku vínanu sodno-draselného (20 % hmotnostních). Po ukončení vývinu plynu se fáze oddělí a zakalená vodná fáze se odsaje přes skleněnou fritu. Získaný zbytek na fritě se promyje ethylacetátem a čirá vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získá se takto 3,7 g surového benzo[b]thiofen-3-ylethylaminu ve formě červenohnědé olejovité kapaliny. Zpracování s methanolickou kyselinou

chlorovodíkovou poskytuje lepivý hydrochlorid, který se ihned znovu převádí na volnou basi. Získá se takto 794 mg (15 %) benzo[b]thiofen-3-yl-ethylaminu ve formě žluté olejovité kapaliny, který se používá pro další syntesu.

289 mg (1,6 mmol) benzo[b]thiofen-3-yl-ethylaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlormethanu a po přidavku 354 mg (1,6 mmol) 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu a 2 g síranu sodného se směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se do reakční směsi v jedné dávce přidá 440 mg (2,0 mmol) natriumtriacetoxyborhydridu a po 3 dnech se dále přidají 4 mmol ledové kyseliny octové a míchá se dalších 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přidá 20 ml vody a směs se odsaje. Získaná pevná látka se převede pomocí dvoumolárního roztoku uhličitanu sodného a ethylacetátu do roztoku, organická fáze se oddělí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltruje a zahustí. Získá se takto 213 mg pevného, ale lepivého zbytku, který se rozpustí v 5 ml 2-butanonu a při teplotě místnosti se smísí s 500 μ l (1,5 mmol) ethanolicke kyseliny chlorovodíkové. Po dvou hodinách se roztok zahustí do sucha, získaný zbytek se suspenduje v 5 ml diethyletheru, odsaje a třikrát se promyje vždy 3 ml diethyletheru. Získá se takto směs 217 mg dihydrochloridu cis- a trans-N'-(2-benzo[b]thiofen-3-yl-ethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě béžovohnědé pevné látky s teplotou tání 164 až 167 °C .

P ř í k l a d 35

Dihydrochlorid N'-(2-benzo[b]thiofen-3-yl-ethyl)-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans

350 mg (1,9 mmol) benzo[b]thiofen-3-yl-ethylaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlormethanu a po přidavku 463 mg (2 mmol) 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu, 2 mmol ledové kyseliny octové a 2 g bezvodého síranu sodného se směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se do reakční směsi v jedné dávce přidá 550 mg (2,5 mmol) natriumtriacetoxyborhydridu a míchá se po dobu čtyř dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se směs zředí 10 ml 1,2-dichlorethanu a 15 ml vody a 379 mg vytvořené sraženiny se odsaje (t.t. 225 až 233 °C). Hodnota pH vodné fáze se upraví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11, tato se extrahuje ethylacetátem a získá se 353 mg žluté olejovité kapaliny. Z obou dílčích množství je možno novým rozpuštěním ve zředěné kyselině chlorovodíkové, dvojnásobnou extrakcí vždy 15 ml diethyletheru, následující úpravou pH vodné fáze pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11 a trojnásobnou extrakcí vždy 20 ml ethylacetátu izolovat 438 mg surového produktu ve formě viskosní olejovité látky. 366 mg získané směsi diastereo-isomerů se rozpustí ve 30 ml 2-butanonu a při teplotě místnosti se smísí s 847 µl (2,8 mmol) ethanolické kyseliny chlorovodíkové. Při tom se vytvoří sraženina, která se rychle opět rozpustí a během následného míchání po dobu 4 dnů při teplotě místnosti se opět vytvoří. Po dalších třiceti minutách ve chladničce se sraženina odsaje, třikrát se promyje vždy 3 ml studeného 2-butanonu a usuší se. Získaných 338 mg světle žluté pevné látky je dihydrochlorid N'-(2-benzo[b]thiofen-3-yl-ethyl)-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans s teplotou tání 225 až 229 °C .

P ř í k l a d 36

Dihydrochlorid N'-acenaften-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

339 mg acenaften-1-ylaminu a 435 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, čtyřikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 130 mg polárního diastereomeru N'-acenaften-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky, ze kterého se pomocí 0,5 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) v 5 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (151 mg) s teplotou tání 214 až 216 °C.

P ř í k l a d 37

Dihydrochlorid N'-acenaften-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 36, získá se také 250 mg nepolárního diastereomeru N'-acenaften-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky, ze kterého se vysráží pomocí 0,9 ml ethanolické kyseliny

chlorovodíkové (1,85 M) v 10 ml 2-butanonu korespondující dihydrochlorid (300 mg) s teplotou tání 190 až 192 °C .

P ř í k l a d 38

Dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-5-yl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

300 mg 5-aminobenzothiofenu a 463 mg 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumacetoxymorhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, šestkrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 520 mg nepolárního diastereomeru N'-benzo[b]thiofen-5-yl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky, ze kterého se pomocí 1,93 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) v 15 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (621 mg) s teplotou tání 140 až 142 °C.

P ř í k l a d 39

Hydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-5-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

300 mg 5-aminobenzothiofenu a 435 mg 4-dimethylamino-

-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 230 mg nepolárního diastereomeru N'-benzo[b]thiofen-5-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky, ze kterého se pomocí 0,54 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) v 8 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (243 mg) s teplotou tání 155 až 157 °C.

P ř í k l a d 40

Dihydrochlorid N'-benzothiazol-6-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer

300 mg 5-aminobenzothiazolu a 435 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefil-

trují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 220 mg nepochárního diastereomeru N'-benzothiazol-6-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě žluté pevné látky, ze kterého se pomocí 0,83 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) v 10 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (197 mg) s teplotou tání 144 až 147 °C.

P ř í k l a d 41

Dihydrochlorid N'-benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

302 mg benzo[1,2,5]thiazol-4-ylaminu a 435 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 40 mg polárního diastereomeru N'-benzo[1,2,5]thiazol-4-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě červené pevné látky, ze kterého se pomocí 0,15 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) ve 2 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (35 mg) s teplotou tání 122 až 125 °C.

P ř í k l a d 42

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nopolární diastereomer

3,00 g (17,2 mmol) DL- α -methyltryptaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu a po přidavku 3,70 g 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu a 1,5 ml ledové kyseliny octové se směs míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 4,70 g natriumtriacetoxyborhydridu a suspence se míchá po dobu 4 dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se reakční směs zředí 20 ml 1,2-dichlorethanu a 50 ml vody a fáze se oddělí. Vodná fáze se dvakrát promyje vždy 20 ml diethyletheru, načež se silně zalkalísuje hydroxidem sodným. Vodná fáze se pětkrát extrahuje vždy 30 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí se. Získaný surový produkt (5,8 g béžovohnědé pevné látky) se nejprve hrubě frakcionuje na silikagelu za použití směsi methylalkoholu a triethylaminu (199 : 1) a potom se ještě jemně čistí. Získá se takto 1,20 g nopolárního diastereomeru N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu (t.t. 158 až 160 °C). Z 1 g této sloučeniny se s 840 μ l chlortrimethylsilanu ve směsi 100 ml 2-butanonu a 30 ml acetonu vysráží 977 mg korespondujícího dihydrochloridu s teplotou tání 170 až 174 °C.

P ř í k l a d 43

Dihydrochlorid N'-adamantan-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu

302 mg adamantylaminu a 435 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 15 ml vysušeného tetrahydrofurabu a 5 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidá 600 mg natriumtriacetoxborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 23 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a získaný zbytek se smísí s 20 mljednomolární kyseliny chlorovodíkové a 40 ml diethyletheru. Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru, zalkalisuje se pětímolárním hydroxidem sodným a třikrát se extrahuje vždy 30 ml diethyletheru. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a methylalkoholu (4 : 1) na silikagelu. Získá se takto 130 mg N'-adamantan-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě béžově zbarvené pevné látky, ze kterého se pomocí 0,34 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (3,3 M) v 6 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (132 mg), který se při zahřátí od teploty 237 °C rozkládá.

P ř í k l a d 44

Dihydrochlorid N'-(9-ethyl-9H-karbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepochlární diastereomer

421 mg 3-amino-9-ethylkarbazolu a 435 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumacetoxborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětímolárního hydroxi-

du sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 288 mg nepolárního diastereomeru N'-(9-ethyl-9H-karbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě hnědé pevné látky, ze kterého se pomocí 0,95 ml ethanolicke kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) v 10 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (399 mg) s teplotou tání 145 až 150 °C.

P ř í k l a d 45

Hydrochlorid N'-(3H-benzotriazol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer

268 mg 5-aminobenzotriazolu a 435 mg 4-dimethyl-amino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natrium-acetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 135 mg nepolárního diastereomeru N'-(3H-benzotriazol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky, ze kterého se pomocí 0,54 ml ethanolicke kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) v 5 ml 2-butanonu

vysráží korespondující dihydrochlorid (98 mg) s teplotou tání 168 až 173 °C.

P ř í k l a d 46

Hydrochlorid N'-(3H-benzotriazol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, polární diastereomer

Stejně jako je popsáno v příkladě 45 se získá také 122 mg polárního diastereomeru N'-(3H-benzotriazol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky, ze kterého se pomocí 0,5 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) v 5 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (119 mg) s teplotou tání 185 až 189 °C.

P ř í k l a d 47

Dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans

22,9 g 2-jodthiofenu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 80 ml tetrahydrofuranu a v průběhu 30 minut se při teplotě 0 °C smísí se 35,7 ml 2M roztoku isopropylmagnesiumchloridu v tetrahydrofuranu. Po jedné hodině při teplotě 3 až 5 °C se přidá 10 g 8-dimethylamino-1,4-dioxa-spiro-[4.5]dekan-8-karbonitrilu, rozpuštěných ve 20 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se přidá 85 ml nasyceného roztoku chloridu amonného, třikrát se extrahuje vždy 100 ml diethyletheru, spojené extrakty se promyjí 50 ml vody a 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší a zahustí. Získá se takto 21,3 g surového produktu ve formě tmavohnědé

olejovité kapaliny, který se rozpustí ve 140 ml 2-butanou a pomocí 9,1 ml chlortrimethylsilanu se převede na 8,74 g hydrochloridu dimethyl-(8-thiofen-2-yl-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-aminu ve formě bílé pevné látky.

8,68 g hydrochloridu dimethyl-(8-thiofen-2-yl-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-aminu se rozpustí ve 29 ml 7,5 M kyseliny chlorovodíkové a míchá se po dobu 48 hodin při teplotě místnosti, načež se dvakrát extrahuje vždy 50 ml dietylétheru. Vodná fáze se potom zalkalísuje za chlazení ledem 5 M hydroxidem sodným, extrahuje se třikrát vždy 50 ml dichlormethanu vysuší se a zahustí. Získá se takto 5,66 g 4-dimethylamino-4-thiofen-2-yl-cyklohexanonu ve formě žluté pevné látky s teplotou tání 108 až 110 °C.

362 mg 9-aminofluorenu a 434 mg 4-dimethylamino-4-thiofen-2-yl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natrium-acetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětímolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí 10 ml vody, pětikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 440 mg cis/trans-směsi N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky, ze kterého se pomocí 1,55 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) v 10 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (460 mg) s teplotou tání 202 až 205 °C.

P ř í k l a d 48

Dihydrochlorid N'-cyklooktyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu

254 mg cyklooktylaminu a 434 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 15 ml vysušeného tetrahydrofurabu a 5 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidá 120 mg ledové kyseliny octové a 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 18 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a získaný zbytek se smísí s 20 ml jednomolární kyseliny chlorovodíkové a promyje se dvakrát vždy 30 ml diethyletheru. Vodná fáze se zalkalísuje pětímolárním hydroxidem sodným a třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt (515 mg) se chromatografuje s methylalkoholem na silikagelu. Získá se takto 108 mg N'-cyklooktyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bezbarvé olejovité látky, ze kterého se pomocí 0,25 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (3,3 M) ve 2 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (102 mg) s teplotou tání 247 až 249 °C.

P ř í k l a d 49

Dihydrochlorid N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

970 mg C-(1H-indol-3-yl)methylaminu a 1,44 g 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 15 ml vysušeného tetrahydrofurabu a 5 ml

vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidá 13,2 mmol ledové kyseliny octové a 1,82 g natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 72 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a získaný zbytek se smísí s 20 ml vody a 30 ml diethyletheru a silně se rozmíchá. Vodná fáze se oddělí, dvakrát se promyje vždy 15 ml diethyletheru, zalkalísuje pětímolárním hydroxidem sodným na pH 11 a čtyřikrát extrahuje vždy 25 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt (2,11 g) se chromatografuje se směsí methylalkoholu a triethylaminu (199 : 1) na silikagelu. Získá se takto 465 mg N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu s teplotou tání 182 až 184 °C, ze kterého se pomocí 443 µl chlortrimethylsilanu ve směsi 2-butanonu a acetonu (20 ml/50 ml) vysráží korespondující dihydrochlorid (498 mg) s teplotou tání 164 až 168 °C.

P ř í k l a d 50

Dihydrochlorid N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 49, získá se také 360 mg polárního diastereomeru N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, ze kterého se pomocí 328 µl chlortrimethylsilanu ve směsi 2-butanonu a acetonu (10 ml/25 ml) vysráží korespondující dihydrochlorid (435 mg) s teplotou tání 185 až 188 °C.

P ř í k l a d 51

Dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-N,N-dimethyl-

-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

4,0 g (24,6 mmol) benzothiofen-3-karbaldehydu se rozpustí ve směsi 25 ml pyridinu a 25 ml ethylalkoholu a za míchání se přidá 3,4 g (49,2 mmol) hydrochloridu hydroxylaminu. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti a potom se zahřívá po dobu osmi hodin k varu pod zpětným chladičem, přičemž vznikne červenohnědý roztok. Pro zpracování se směs zahustí a získaný zbytek se destilací s ethylalkoholem (3 x 50 ml) zbaví zbytkového pyridinu. Olejovitý zbytek se smísí s 50 ml vody a přes noc se silně míchá. Získaná růžová pevná látka se odsaje, promyje se vodou a ve vakuu se usuší. Získá se takto 4,3 g benzo-thiofen-3-karbaldehyd-oximu s teplotou tání 87 až 89 °C.

3,96 g (22,3 mmol) benzothiofen-3-karbaldehyd-oximu se rozpustí ve 100 ml methylalkoholu a 100 ml pětímolárního hydroxidu sodného a pod argonovou atmosférou se po částech smísí se 14,1 g Devardovy slitiny. Při tom dochází k zahřátí reakční směsi a k vývinu vodíku. Potom se směs míchá po dobu 16 hodin. Zpracování se provádí pomalým přidavkem 100 ml vody, přičemž znovu nastává silná reakce. Směs se potom přefiltruje přes celite, methylalkohol se ve vakuu odstraní a zbylá vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 50 ml diethyletheru. Po zahuštění organické fáze se získá 1,43 g C-benzo[b]thiofen-3-yl-methylaminu ve formě zelené olejovité látky. K roztoku 1,3 g (8 mmol) tohoto aminu v 5 ml 2-butanonu se přidá 3,6 ml (12 mmol) 3,3 M ethanolicke kyseliny chlorovodíkové, přičemž se vysráží 1,18 g hydrochloridu C-benzo[b]thiofen-3-yl-methylaminu ve formě bílé krystalické pevné látky s teplotou tání 254 až 256 °C.

449 mg C-benzo[b]thiofen-3-yl-methylaminu a 434 mg

4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného tetrahydrofurabu a 7 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidá 165 mg ledové kyseliny octové a 825 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 41 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a získaný zbytek se promyje 20 ml jednomolární kyseliny chlorovodíkové a dvakrát vždy 20 ml diethyletheru. Vodná fáze se zalkalísuje jednomolárním hydroxidem sodným na pH 8 až 9 a třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt (787 mg) ve formě žluté krystalické látky se pro chromatografické dělení rozpustí v 7 ml methylalkoholu, přičemž se vysráží nepolární diastereomer. Získá se takto 247 mg N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 138 až 140 °C, ze kterého se pomocí 0,8 ml 3,3 M kyseliny chlorovodíkové ve 25 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (187 mg) s teplotou tání 225 až 230 °C.

P ř í k l a d 52

Dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Stejně jako je popsáno v příkladě 51 se chromatografuje methanolický roztok surového produktu v methylalkoholu. Získá se takto 113 mg polárního diastereomeru N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bezbarvé olejovité kapaliny, ze kterého se pomocí 0,28 ml 3,3 M kyseliny chlorovodíkové v 10 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (120 mg)

s teplotou tání 252 až 254 °C.

P ř í k l a d 53

Hydrochlorid N'-anthracen-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

386 mg 2-aminoanthracenu a 434 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumtriacetoxymorhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11 a čtyřikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu, extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt se chromatografuje se směsí ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1) na silikagelu. Získá se takto 132 mg nepolárního diastereomeru N'-anthracen-2-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě zelené pevné látky, ze kterého se pomocí 0,46 ml ethanolické kyseliny chlorovodíkové (1,85 M) v 5 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (104 mg) s teplotou tání 169 až 172 °C.

P ř í k l a d 54

Dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

391 mg C-benzo[b]thiofen-3-yl-methylaminu a 554 mg 4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 18 ml vysušeného tetrahydrofurabu

a 6 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidá 144 mg ledové kyseliny octové a 720 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 22 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a získaný zbytek se vyjme do 20 ml jednomolární kyseliny chlorovodíkové a dvakrát se promyje vždy 20 ml diethyletheru. Vodná fáze se zalkalísuje jednomolárním hydroxidem sodným na pH 8 až 9 a třikrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Surový produkt (904 mg) ve formě světle žluté olejovité látky se chromatografuje s methylalkoholem na silikagelu, přičemž se získá 368 mg nepolárního diastereomeru N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, ze kterého se pomocí 0,88 ml 3,3 M kyseliny chlorovodíkové ve 25 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (364 mg) s teplotou tání 246 až 255 °C.

P ř í k l a d 55

Dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 54, získá se také 347 mg polárního diastereomeru N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, ze kterého se pomocí 0,83 ml 3,3 M methanolicke kyseliny chlorovodíkové ve 25 ml 2-butanonu vysráží korespondující dihydrochlorid (418 mg) s teplotou tání 242 až 248 °C.

P ř í k l a d 56

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-

-naftalen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereo-
mer

Ze 2,05 g hořčíku a 17,7 g 2-bromnaftalenu se připraví v 65 ml vysušeného tetrahydrofuranu Grignardovo činidlo. Toto Grignardovo činidlo se míchá potom ještě po dobu jedné hodiny při teplotě varu. Potom se při teplotě místnosti přikape roztok 9,0 g 8-dimethylamino-1,4-dioxa-spiro[4.5]-dekan-8-karbonitrilu v 70 ml vysušeného tetrahydrofuranu a přes noc se míchá při teplotě místnosti. Po ukončení reakce se vsázka za chlazení ledem smísí s nasyceným roztokem chloridu amonného, dvakrát se extrahuje vždy 70 ml diethyletheru, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Pro čištění se 24,2 g získaného surového produktu rozpustí ve 130 ml 2-butanonu a za chlazení ledem se smísí se 14,8 ml Me_3SiCl . Po šesti hodinách se vysrážený hydrochlorid dimethyl-(8-naftalen-2-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-amin odsaje ve formě 6,09 g bílé pevné látky.

6,09 g hydrochloridu dimethyl-(8-naftalen-2-yl-1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)-aminu s erozpustí v 7,5 N kyselině chlorovodíkové, míchá se po dobu 32 hodin při teplotě místnosti a potom se třikrát extrahuje vždy 30 ml diethyletheru. Vodná fáze se za chlazení ledem zalkalísuje 25% roztokem amoniaku a třikrát se extrahuje vždy 30 ml 1,2-dichlorethanu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. získá se takto 4,48 g 4-dimethylamino-4-naftalen-2-yl-cyklohexanonu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 81 až 83 °C.

Dihydrochlorid nepolárního diastereomeru N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-naftalen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu se také získá analogicky k výše popsaným

příkladem reduktivní aminací 4-dimethylamino-4-naftalen-2-yl-cyklohexanonu s tryptaminem.

P ř í k l a d 57

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

1,12 g tryptaminu a 1,52 g 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 12 ml vysušeného tetrahydrofurabu a 40 ml vysušeného 1,2-dichlor-ethanu. K této směsi se přidá 801 μ l ledové kyseliny octové a 1,92 g natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 4 dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a získaný zbytek se vyjme do 20 ml vody, 5 ml dvoumolární kyseliny chlorovodíkové a 35 ml diethyletheru. Vodná fáze se oddělí, dvakrát se promyje vždy 15 ml diethyletheru, zalkalísuje se hydroxidem sodným na pH 11 a třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. 2,0 g získaného béžovohnědého zbytku se chromatografuje s methylalkoholem, obsahujícím 0,75 % objemových triethylaminu, na silikagelu, přičemž se získá 553 mg nepolárního diastereomeru N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu s teplotou tání 175 až 178 °C, ze kterého se pomocí chlortrimethylsilanu ve směsi 20 ml 2-butanonu a 50 ml acetonu získá korespondující dihydrochlorid (600 mg) s teplotou tání 216 až 218 °C.

P ř í k l a d 58

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 57, získá se také 546 mg polárního diastereomeru N'-[(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu s teplotou tání 175 až 180 °C, ze kterého se pomocí 573 µl chlortrimethylsilanu ve směsi 2-butanonu a acetonu (3 ml/30 ml) získá korespondující dihydrochlorid (520 mg) s teplotou tání 223 až 229 °C.

P ř í k l a d 59

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 42, získá se také 546 mg polárního diastereomeru N'-[(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu s teplotou tání 50 až 55 °C, ze kterého se pomocí 1,0 ml chlortrimethylsilanu v 50 ml 2-butanonu získá korespondující dihydrochlorid (1,1 g) ve formě světle růžové pevné látky s teplotou tání 194 až 199 °C.

P ř í k l a d 60

Dihydrochlorid methyl-2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionátu, nepolární diastereomer

438 mg (2 mmol) methylesteru L-tryptofanu ve 20 ml 1,2-dichlorethanu se smísí se 435 mg (2 mmol) 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu, 57 µl (1 mmol) ledové kyseliny octové a 2 g vyžíhaného síranu sodného. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se přidá 660 mg (3 mmol)

natriumtriacetoxymorhydridu a reakční směs se dále míchá. Po 3 dnech se zahustí a získaný zbytek se suspenduje ve 20 ml diethyletheru a 5 ml 1 M hydroxidu sodného. Po extrakci vodné fáze vždy třikrát 10 ml diethyletheru a ethylacetátu se spojené organické fáze v dělicí nálevce ještě dvakrát promyjí vždy 5 ml 1 M hydroxidu sodného, vysuší a zahustí. Získaný viskosní zbytek (718 mg) se čistí pomocí dvojnásobné mžikové chromatografie [50 g silikagelu, eluent: ethylacetát/methylalkohol (3 : 1) a ethylacetát/methylalkohol (1 : 1)] a při tom se oddělí diastereomery. Získá se takto 270 mg nepolárního diastereomeru methyl-2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionátu, ze kterého se pomocí 244 μ l chlortrimethylsilanu ve směsi 8 ml 2-butanonu a 4 ml acetonu získá korespondující dihydrochlorid (291 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 175 až 180 °C.

P ř í k l a d 61

Dihydrochlorid methyl-2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionátu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 60, získá se také 140 mg polárního diastereomeru methyl-2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionátu s teplotou tání 60 až 65 °C, ze kterého se pomocí 126 μ l chlortrimethylsilanu ve směsi 7 ml 2-butanonu a 3 ml acetonu získá korespondující dihydrochlorid (129 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 180 až 185 °C.

P ř í k l a d 62

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-naftalen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

534 mg 4-dimethylamino-4-naftalen-2-yl-cyklohexanonu a 348 mg DL- α -methyl-tryptaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného tetrahydrofuranu a 5 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidá 120 mg ledové kyseliny octové a po 15 minutách 600 mg natriumacetyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 64 hodin při teplotě místnosti, načež se odsaje. Pro zpracování se získaný zbytek se vyjme do 20 ml jednomolární kyseliny chlorovodíkové a třikrát se extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí a získá se takto 520 mg olejovitého zbytku. Chromatografické dělení směsi se provádí nejprve s methylalkoholem, přičemž se získá 295 mg nepolárního diastereomeru ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 68 až 70 °C. Nepolární diamin se rozpustí v 5 ml 2-butanonu a smísí se s 0,52 ml 3,3 N ethanolické kyseliny chlorovodíkové, přičemž vypadne olejovitá pevná látka. Po zahuštění reakční směsi a přidavku diethyletheru se získá 319 mg krystalického dihydrochloridu nepolárního diastereomeru N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-naftalen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu s teplotou tání 206 až 210 °C.

P ř í k l a d 63

Dihydrochlorid N'-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans

250 μ l 3,4-(methyendioxy)-benzylaminu a 434 mg 4-di-methylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se za zamezení přístupu kyselíku rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH získaného zbytku se nastaví pomocí pětímolárního hydroxidu sodného na 11, zředí se 10 ml vody a čtyřikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získá se takto 795 mg bezbarvé olejovité látky, která se rozpustí v 13 ml 2-butanonu a pomocí 718 μ l chlortrimethylsilanu se získá 790 mg dihydrochloridu N'-benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu jako směs cis/trans-isomerů ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 128 až 131 °C.

P ř í k l a d 64

Dihydrochlorid N'-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepochární diastereomer

545 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu a 410 mg 6-fluortryptaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí v 18 ml vysušeného tetrahydrofuranu a 6 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidá 138 mg ledové kyseliny octové a po 15 minutách 690 mg natriumtriacetoxyborhydridu a 5 ml tetrahydrofuranu a reakční směs se míchá po dobu 40 hodin, načež se zahustí, získaný zbytek se vyjme do 20 ml jednomolární kyseliny chlorovodíkové a dvakrát se extrahuje vždy 20 ml diethyletheru. Vodná fáze se zalkalísuje 30 ml 1

M hydroxidu sodného a extrahuje se třikrát vždy 30 ml diethyletheru. Při tom se vyloučí mezi fázemi 785 mg bílé pevné látky, která se oddělí. Jedná se při tom o směs obou diastereomerů, která se vyskytuje také při zahuštění etherické fáze. Společně se směs (985 mg) dělí pomocí sloupcové chromatografie za použití směsi methylalkoholu a koncentrovaného amoniaku (500 : 1). Nepochární diastereomer se získá jako bílá pevná látka (321 mg) s teplotou tání 185 až 187 °C, tato se rozpustí za zahřátí ve 20 ml ethylalkoholu a smísí se s 0,79 ml 3,3 N ethanolické kyseliny chlorovodíkové. Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se získá 344 mg nepochárního diastereomeru N'-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu s teplotou tání 190 až 195 °C.

P ř í k l a d 65

Dihydrochlorid N'-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 64, získá se také 305 mg polárního diastereomeru N'-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, ze kterého se pomocí 0,73 ml 3,3 M ethanolické kyseliny chlorovodíkové ve 20 ml ethanolu získá korespondující dihydrochlorid (270 mg) s teplotou tání 208 až 211 °C.

P ř í k l a d 66

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N,N'-trimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepochární diastereomer

348 mg N-*omega*-methyltryptaminu ([2-(1H-indol-3-yl)-methylamin) se pod argonovou atmosférou rozpustí v 10 ml vysušeného 1,2-dichlormethanu. Po přidavku 435 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu a 114 μ l ledové kyseliny octové se vytvoří voluminální sraženina. Suspense se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, načež se přidá 660 mg natriumtriacetoxyborhydridu. Reakční směs se míchá po dobu 2 dnů při teplotě místnosti, pro zpracování se zahustí, získaný zbytek se rozpustí v 15 ml vody a 20 ml diethyletheru a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 10 ml diethyletheru a hodnota pH se nastaví pomocí 1 M hydroxidu sodného na 10. Při tom se vysráží bílá pevná látka, která se odsaje, promyje a usuší (174 mg, nepolární diastereomer, t.t. 208 až 210 °C). Hodnota pH vodné fáze se pomocí 1 M hydroxidu sodného upraví na 11 a extrahuje se čtyřikrát vždy 25 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a ve vakuu se zahustí. 469 mg získaného zbytku se dělí pomocí mžikové chromatografie za použití směsi methylalkoholu a triethylaminu (99 : 1). Takto získaných 172 mg nepolárního diastereomeru se rozpustí za horka ve směsi 15 ml 2-butanonu a 15 ml acetonu a při teplotě místnosti se pomocí 174 μ l chlortrimethylsilanu vysráží hydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N,N'-trimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě bílé pevné látky (173 mg) s teplotou tání 195 až 198 °C.

P ř í k l a d 67

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N,N'-trimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 66, získá se také 129 mg polárního diastereomeru N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N,N'-trimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, ze kterého se pomocí 121 μ l chlortrimethylsilanu za tepla ve směsi 15 ml 2-butanonu a 3 ml acetonu získá korespondující dihydrochlorid (141 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 198 až 206 °C.

P ř í k l a d 68

Diíhydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepochární diastereomer

348 mg 7-methyltryptaminu a 435 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se rozpustí za zamezení přístupu kyselíku v 5 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu a 15 ml tetrahydrofuranu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí směs se 20 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a 40 ml diethyletheru, kyselá vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru a hodnota pH se nastaví pomocí pětímolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí se 10 ml vody a třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt se dělí za použití směsi ethylalkoholu a amoniaku (500 : 1) na silikagelu. Získá se takto 321 mg nepochárního diastereomeru ve formě hnědé olejovité látky, která se rozpustí v 10 ml 2-butanonu a pomocí 270 μ l chlortrimethylsilanu se převede na 420 mg dihydrochloridu ve formě bílé

pevné látky s teplotou tání 189 až 191 °C.

P ř í k l a d 69

Dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 68, získá se také 144 mg polárního diastereomeru N,N-dimethyl-N'-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě hnědé olejovité látky, ze kterého se pomocí 121 μ l chlortrimethylsilanu v 5 ml 2-butanonu získá korespondující dihydrochlorid (146 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 244 až 246 °C.

P ř í k l a d 70

Dihydrochlorid N'-[2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nopolární diastereomer

Ke směsi 12 ml tetrahydrofuranu a 4 ml 1,2-dichlor-ethanu se pod argonovou atmosférou přidá nejprve 282 mg 2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-ethylaminu a 343 mg 4-dimethyl-amino-4-fenylcyklohexanonu a smísí se s 0,09 ml ledové kyseliny octové. Po 15 minutách se přidá 474 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ a reakční směs se míchá po dobu 40 hodin při teplotě místnosti. Potom se zahustí, získaný zbytek se vyjme do 20 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a dvakrát se extrahuje vždy 30 ml diethyletheru. Při tom se vyloučí 191 mg bílé sraženiny, která se oddělí. Vodná fáze se potom zalkalísuje pomocí 28 ml jednomolárního hydroxidu sodného a dvakrát se extrahuje

vždy 30 ml diethyletheru a dvakrát vždy 30 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný zbytek (468 mg) sestává stejně jako výše oddělená pevná látka ze dvou produktů. Tyto se společně (459 mg) čistí pomocí sloupcové chromatografie za použití směsi methylalkoholu a amoniaku (500 : 1) na silikagelu. Nepochární diastereomer se získá jako bílá pevná látka (218 mg) s teplotou tání 191 až 192 °C, která se rozpustí za zahřátí v 15 ml ethylalkoholu a smísí se s 0,47 ml (1,56 mmol) 3,3 N ethanolické kyseliny chlorovodíkové. Když se ještě po 90 minutách nevysráží žádná pevná látka, přidá se 5 ml 2-butanonu. Po krátké době začne potom krystalisace hydrochloridu, přičemž se získá 184 mg produktu s teplotou tání 230 až 237 °C.

P ř í k l a d 71

Dihydrochlorid N'-[2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Jak je popsáno v příkladě 70, získá se také 189 mg polárního diastereomeru N'-[2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, 159 mg této látky se rozpustí v 15 ml ethylalkoholu a 5 ml 2-butanonu ze kterého se pomocí 0,38 ml 3,3 M ethanolické kyseliny chlorovodíkové získá korespondující dihydrochlorid (124 mg) s teplotou tání 262 až 265 °C.

P ř í k l a d 72

Dihydrochlorid N'-acenaften-5-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

366 mg acenaften-5-ylmethyloaminu a 434 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu se rozpustí za zamezení přístupu kyselíku v 10 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu. K této směsi se přidají 2 mmol ledové kyseliny octové a 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí a hodnota pH se nastaví pomocí pětimolárního hydroxidu sodného na 11. Alkalická fáze se zředí se 10 ml vody a třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, přefiltrují a zahustí. Získaný surový produkt se čistí chromatograficky za použití směsi ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1). Získá se takto 330 mg nepolárního diastereomeru ve formě bezbarvé olejovité kapaliny, která se rozpustí v 10 ml 2-butanonu a pomocí 272 µl chlortrimethylsilanu se převede na 393 mg dihydrochloridu ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 164 až 167 °C.

P ř í k l a d 73

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

348 mg N- α -methyltryptaminu ([2-(1H-indol-3-yl)-1-methylethyl]-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diamin) se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlormethanu. Po přidavku 447 mg 4-dimethylamino-4-thiofen-2-yl-cyklohexanonu a 114 µl ledové kyseliny octové se vytvoří voluminesní sraženina. Suspense se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá 660 mg natriumtriacetoxyborhydridu. Reakční směs se

míchá po dobu 2 dnů při teplotě místnosti, pro zpracování se zředí 15 ml vody a 10 ml 1,2-dichlorethanu a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje vždy 5 ml 1,2-dichlorethanu a zalkalísuje se pomocí 5 M hydroxidu sodného, načež se extrahuje čtyřikrát vždy 15 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek se čistí pomocí mžikové chromatografie za použití směsi methylalkoholu a triethylaminu (99 : 1). Takto získaných 202 mg nepolárního diastereomeru s teplotou tání 158 až 161 °C se rozpustí v 2 ml 2-butanonu a pomocí 202 µl chlortrimethylsilanu se převede na korespondující dihydrochlorid formě bílé pevné látky (207 mg) s teplotou tání 195 až 198 °C.

P ř í k l a d 74

Dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans

Jak je uvedeno v příkladě 73, izoluje se také 195 mg směsi diastereomerů, tato se rozpustí ve 4 ml 2-butanonu a pomocí 194 µl chlortrimethylsilanu se převede na korespondující dihydrochlorid (232 mg) ve formě bílé pevné látky s poměrem polární/nepolární 70 : 30.

P ř í k l a d 75

Dihydrochlorid N'-[2-(7-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

200 mg 7-benzyloxytryptaminu se pod argonovou atmo-

sférou rozpustí ve 10 ml vysušeného 1,2-dichlormethanu a 10 ml tetrahydrofuranu. Po přidavku 180 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu a 43 μ l ledové kyseliny octové se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá 248 mg natriumtriacetoxyborhydridu. Reakční směs se míchá po dobu tří dnů při teplotě místnosti, pro zpracování se zahustí, získaný zbytek se zředí 15 ml vody a 2 ml 2 M kyseliny chlorovodíkové a 20 ml diethyletheru a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se ještě dvakrát extrahuje vždy 15 ml diethyletheru a zalkalísuje se pomocí 1 M hydroxidu sodného na pH 11, načež se extrahuje čtyřikrát vždy 10 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se a ve vakuu se zahustí. Získaný zbytek (351 mg) se čistí pomocí mžikové chromatografie za použití směsi methylalkoholu a triethylaminu (99 : 1) na 45 g silikagelu Kieselgel 60. Takto získaných 188 mg nopolárního diastereomeru se rozpustí za horka ve směsi 6 ml 2-butanonu a 6 ml acetonu a pomocí 147 μ l chlorotrimethylsilanu se převede na korespondující dihydrochlorid ve formě bílé pevné látky (176 mg) s teplotou tání 162 až 166 °C.

P ř í k l a d 76

Dihydrochlorid N'-cyklooktyl-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nopolární diastereomer

447 mg (2 mmol) 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve 25 ml 1,2-dichlorethanu a smísí se se 254 mg cyklooktylaminu a 120 mg kyseliny octové. Reakční směs se míchá po dobu 15 minut při teplotě místnosti a potom se přidá 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu. Po 48 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs na rotační odparce zahustí, získaný zbytek se vyjme

do 20 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a promyje se dvakrát vždy 30 ml diethyletheru. Potom se vodný roztok zalkalísuje 28 ml 1 M hydroxidu sodného a třikrát se extrahuje vždy 30 ml diethyletheru. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí. 586 mg olejovitého zbytku se chromatograficky čistí pomocí směsi methylalkoholu a amoniaku 500 : 1. Napolární produkt je ve formě olejovité kapaliny (280 mg), rozpustí se ve 20 ml 2-butanonu a převede se pomocí 0,76 ml 3,3 N ethanolické kyseliny chlorovodíkové na korespondující dihydrochlorid (273 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 205 až 207 °C.

P ř í k l a d 77

Dihydrochlorid N'-adamantan-2-yl-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, napolární diastereomer

Ve směsi 15 ml tetrahydrofuranu a 5 ml 1,2-dichlor-ethanu se pod argonovou atmosférou rozpustí 302 mg 2-adamantylaminu a 446 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu. Po 15 minutách se směs smísí se 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a míchá se po dobu 45 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí, získaný zbytek se vyjme do 20 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a 40 ml diethyletheru, fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát promyje diethyletherem. Vodná fáze se zalkalísuje 5 M hydroxidem sodným a třikrát se extrahuje vždy 30 ml diethyletheru. Po zahuštění spojených organických extraktů se získaný surový produkt chromatograficky rozdělí s methylalkoholem. 286 mg napolárního diastereomeru se rozpustí v 15 ml 2-butanonu a pomocí 0,606 ml 3,3 N ethanolické kyseliny chlorovodíkové se převede na korespondující dihydrochlorid (300 mg) ve formě bílé pevné

látky s teplotou tání 266 °C.

P ř í k l a d 78

Dihydrochlorid 3-[2-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-ethyl]-1H-indol-5-olu, nepolární diastereomer

405 mg serotoninu se rozpustí ve směsi 5 ml 1,2-di-chlormethanu a 20 ml tetrahydrofuranu, smísí se s 500 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu, 131 µl ledové kyseliny octové a 2 g vyžíhaného síranu sodného. Po jednohodinovém míchání při teplotě místnosti se přidá 759 mg natrium-triacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 2 dnů. Pro zpracování se zahustí, získaný zbytek se suspenduje v 15 ml diethyletheru, 10 ml vody a 1 ml 2 M kyseliny chlorovodíkové, přidá se dalších 20 ml diethyletheru a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se nejprve pomocí 1 M hydroxidu sodného zalkalísuje na pH 9 a třikrát se extrahuje vždy 5 ml ethylacetátu a potom se zalkalísuje na pH 11 a znovu se pětkrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu. Organické extrakty se vysuší, zahustí a čistí se pomocí mžikové chromatografie za použití směsi methylalkoholu a triethylaminu 99,5 : 0,5. Získá se takto 267 mg nepolárního diastereomeru s teplotou tání 90 až 100 °C , který se rozpustí ve směsi 3 ml ethylalkoholu a 15 ml 2-butanonu a převede se pomocí 642 µl 3,3 M ethanolické kyseliny chlorovodíkové na korespondující dihydrochlorid (304 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 215 až 217 °C .

P ř í k l a d 79

Dihydrochlorid 3-[2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-ethyl]-1H-indol-5-olu, polární diastereomer

Stejně jako je popsáno v příkladě 78, získá se také 124 mg polárního diastereomeru s teplotou tání 185 až 187 °C, který se rozpustí ve směsi 6 ml ethylalkoholu a 15 ml 2-butanonu a převede se pomocí 298 µl 3,3 M ethanolické kyseliny chlorovodíkové na korespondující dihydrochlorid (123 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 230 až 233 °C .

P ř í k l a d 80

Dihydrochlorid N'-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

495 mg 6-methoxytryptaminu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve směsi 5 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu a 15 ml tetrahydrofuranu na čirý roztok. Po přidavku 565 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu a 148 µl ledové kyseliny octové se reakční směs míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, načež se přidá 858 mg natriumtriacetoxymorhydridu. Reakční směs se potom míchá po dobu dvou dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se potom přidá 15 ml vody a 1,5 ml 5,5 M kyseliny chlorovodíkové, fáze se oddělí, vodná fáze s hodnotou pH 3 se třikrát promyje vždy 10 ml diethyletheru a potom se zalkalísuje 1 M hydroxidem sodným na pH 11 a pětkrát se extrahuje vždy 15 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí. Získá se takto 1,0 g zbytku s teplotou tání 129 až 153 °C, který se čistí pomocí mžikové chromatografie za použití směsi methylalkoholu a triethylaminu 99,25 : 0,75. Neplární diastereomer (550 mg) se oddělí (t.t. 164 až 169 °C), za tepla se rozpustí ve směsi 15 ml 2-butanonu a 16 ml

acetonu a pomocí 533 μ l chlortrimethylsilanu se převede na korespondující dihydrochlorid (633 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 165 až 175 $^{\circ}$ C.

P ř í k l a d 81

Dihydrochlorid N'-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Stejně jako je popsáno v příkladě 80, získá se také 320 mg polárního diastereomeru s teplotou tání 136 až 140 $^{\circ}$ C, který se rozpustí ve směsi 3 ml acetonu a 15 ml 2-butanonu a převede se pomocí 310 μ l chlortrimethylsilanu na korespondující dihydrochlorid (362 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 206 až 210 $^{\circ}$ C .

P ř í k l a d 82

Dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer

348 mg 5-methyltryptaminu a 435 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu se za zamezení přístupu kyslíku rozpustí v 5 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu a 15 ml tetrahydrofuranu. K této směsi se přidá 114 μ l ledové kyseliny octové a 600 mg natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se potom zahustí, získaný zbytek se vyjme do 20 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a 40 ml diethyletheru, fáze se oddělí, vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru a pomocí 5 M hydroxidu sodného se zalkalísuje

na pH 11. Vodná fáze se zředí 10 ml vody a třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí. Získaný zbytek se čistí pomocí chromatografie za použití směsi methylalkoholu a amoniaku (500 : 1). 379 mg nepolárního diastereomeru ve formě hnědé olejovité látky se rozpustí v 10 ml 2-butanonu a převede se smísením se 319 μ l chlortrimethylsilanu na korespondující dihydrochlorid (405 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 234 až 236 $^{\circ}$ C).

P ř í k l a d 83

Dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer

Stejně jako je popsáno v příkladě 82, získá se také 266 mg polárního diastereomeru, který se rozpustí v 10 ml 2-butanonu a převede se pomocí 224 μ l chlortrimethylsilanu (1,76 mmol) na korespondující dihydrochlorid (272 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 248 až 250 $^{\circ}$ C.

P ř í k l a d 84

Dihydrochlorid dimethyl-[1-fenyl-4-(1,3,4,9-tetrahydro-b-karbolin-2-yl)-cyklohexyl]-aminu

345 mg 2,3,4,9-tetrahydro-1H- β -karbolinu a 435 mg 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu se pod argonovou atmosférou rozpustí ve směsi 10 ml tetrahydrofuranu a 15 ml dichlorethanu a smísí se se 120 mg (2 mmol) kyseliny octové. Po 15 minutách se přidá 600 mg natriumtriacetoxybor-

hydridu a reakční směs se míchá po dobu 68 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se potom zahustí, získaný zbytek se vyjme do 20 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a dvakrát extrahuje vždy 20 ml diethyletheru načež se pomocí 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného zalkalísuje na pH 11 a třikrát se extrahuje vždy 30 ml diethyletheru. Po vysušení a zahuštění spojených extraktů se získá polopevný surový produkt, který po dělení pomocí sloupcové chromatografie za použití směsi methylalkoholu a amoniaku (500 : 3) poskytne 334 mg nepolárního diastereomeru s teplotou tání 147 až 150 °C, který se za zahřátí rozpustí ve 20 ml 2-butanonu a 10 ml ethylalkoholu a pomocí 0,8 ml 3,3 M ethanolické kyseliny chlorovodíkové se převede na 335 mg korespondujícího dihydrochloridu s teplotou tání 264 až 269 °C.

P ř í k l a d 85

Hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-[2-(4-fluor-fenyl)-ethyl]-acetamidu, nepolární diastereomer

1,15 g 4-(fluorfenyl)-ethylaminu a 1,8 g 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu se rozpustí za zamezení přístupu kyslíku ve 20 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu a 60 ml tetrahydrofuranu. K této směsi se přidá 8,28 mmol ledové kyseliny octové a 2,48 g (11,59 mmol) natriumtriacetoxymborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí, získaný zbytek se smísí se 20 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a 40 ml diethyletheru, fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 20 ml diethyletheru a zalkalísuje se pomocí 5 N hydroxidu sodného na pH 11. Vodná fáze se potom zředí vodou a extrahuje se třikrát vždy 20 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu

sodného, zahustí a získaný zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikagelu za použití methylalkoholu. 531 mg (1,55 mmol) nepolárního diastereomeru se rozpustí v 10 ml bezvodého pyridinu a za míchání se smísí s 1,59 g (15,59 mmol) acetanhydridu. Po 24 hodinách se reakční směs smísí s několika kousky ledu a na rotační odparce se tahustí tak, jak je to možné, načež se získaný zbytek smísí se 20 ml 1 M hydroxidu sodného. Vodná fáze se extrahuje třikrát vždy 30 ml ethylacetátu, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí. Získaných 545 mg acetamidu se rozpustí v 10 ml 2-butanonu a pomocí 0,270 ml chlortrimethylsilanu se převede na korespondující hydrochlorid (302 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 196 až 201 °C.

P ř í k l a d 86

Dihydrochlorid methylesteru kyseliny 2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-propionové, nepolární diastereomer

1030 mg methylesteru rac-5-fluortryptofanu v asi 40 ml 1,2-dichlorethanu se pod argonovou atmosférou smísí s 935 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu, 4 g síranu sodného a 245 µl (4,4 mmol) ledové kyseliny octové, načež se po jednorodinovém míchání při teplotě místnosti přidá 1,4 g (6,5 mmol) natriumtriacetoxyborhydridu. Reakční směs se míchá po dobu tří dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí, získaný zbytek se vyjme do 40 ml ethylacetátu a 35 ml 1 N hydroxidu sodného, fáze se oddělí a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší, zahustí a získaných 1,73 g zbytku se čistí pomocí mžikové chromatografie za použití směsi met-

hylalkoholu a ethylacetátu (1 : 3). Získá se takto 911 mg nepolárního diastereomeru s teplotou tání 52 až 62 °C, který se rozpustí v 7 ml 2-butanonu a 1 ml acetonu a pomocí 174 µl chlortrimethylsilanu se převede na korespondující dihydrochlorid (135 mg) ve formě béžové pevné látky s teplotou tání 172 až 182 °C .

P ř í k l a d 87

Hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-(3-fenyl-propyl)-acetamidu, nepolární diastereomer

676 mg 3-fenylpropylaminu a 1.086 g 4-dimethyl-amino-4-fenylcyklohexanonu se rozpustí za zamezení přístupu kyslíku v 5 ml vysušeného 1,2-dichlorethanu a 15 ml tetrahydrofuranu. K této směsi se přidá 5 mmol ledové kyseliny octové a 1,5 g (7 mmol) natriumtriacetoxyborhydridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí, získaný zbytek se smísí se 20 ml 1 M kyseliny chlorovodíkové a 40 ml diethyletheru, fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 20 ml diethyletheru a zalkalísuje se pomocí 5 N hydroxidu sodného na pH 11. Vodná fáze se potom zředí 10 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 20 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, zahustí a získaný zbytek se čistí pomocí chromatografie na silikage-lu za použití methylalkoholu. Získá se takto 761 mg nepolárního diastereomeru. 453 mg se rozpustí v 10 ml bezvodého pyridinu a za míchání se smísí s 1,374 g acetanhydridu. Po 24 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs smísí s několika kousky ledu a na rotační odparce se tahustí tak, jak je to možné, načež se získaný zbytek smísí se 20 ml 1 M hydroxidu sodného. Vodná fáze se extrahuje třikrát vždy

30 ml ethylacetátu, organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí. Získaných 528 mg acetamidu se rozpustí v 10 ml 2-butanonu a pomocí 0,353 ml chlortrimethylsilanu se převede na korespondující hydrochlorid (282 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 206 až 211 °C.

P ř í k l a d 88

Dihydrochlorid methylesteru kyseliny 2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-propionové, nepolární diastereomer

952 mg methylesteru rac-5-fluortryptofanu v asi 30 ml 1,2-dichlorethanu se pod argonovou atmosférou smísí s 877 mg 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanonu, 2 g síranu sodného a 230 µl (4 mmol) ledové kyseliny octové, načež se po jednoodinovém míchání při teplotě místnosti přidá 1,33 g (6 mmol) natriumtriacetoxyborhydridu. Reakční směs se míchá po dobu dvou dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí, získaný zbytek se vyjme do 30 ml ethylacetátu a 25 ml 1 N hydroxidu sodného, fáze se oddělí v dělicí nálevce a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší, zahustí a získaných 1,72 g zbytku se čistí pomocí mžikové chromatografie za použití směsi methylalkoholu a ethylacetátu (1 : 2), potom (1 : 1) a nakonec směsí methylalkoholu a amoniaku (400 : 1). Získá se takto 868 mg nepolárního diastereomeru, z něhož se 261 mg rozpustí v 7 ml 2-butanonu a pomocí 227 µl chlortrimethylsilanu se převede na korespondující dihydrochlorid (224 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 164 až 169 °C.

P ř í k l a d 89

Hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-2-(1H-indol-3-yl)-acetamidu, polární diastereomer

10 g 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu a 4,8 g hydroxylaminhydrochloridu se rozpustí ve 120 ml absolutního ethylalkoholu, roztok se smísí se 30,7 g basického iontoměniče Amberlyst A 21 a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Iontoměnič se potom odfiltruje a na fritě se třikrát promyje vždy 50 ml ethylalkoholu. Ethylalkohol se potom ve vakuu odtáhne, získaný zbytek se zalkalísuje pomocí 5 M hydroxidu sodného na pH 11, zředí se vodou a extrahuje se čtyřikrát vždy 30 ml ethylacetátu. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Získá se takto 11 g 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanon-oximu.

11 g 4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexanon-oximu se rozpustí ve 200 ml methylalkoholu a zředí se 200 ml 5 M hydroxidu sodného. K této směsi se po částech přidá 30 g Devardovy slitiny, přičemž reakční teplota je při tom v rozmezí 50 až 60 °C. 15 minut po ukončení přidavku se směs zředí vodou, methylalkohol se ve vakuu odtáhne a vodný roztok se pětkrát extrahuje vždy 50 ml diethyletheru. Extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Získá se takto 10,0 g N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu ve formě žluté olejovité látky.

K roztoku 257 mg kyseliny indol-3-yl-octové v 10 ml absolutního tetrahydrofuranu se přidá 235 µl (2,1 mmol) N-methylmorfolinu a 371 mg (2,11 mmol) 2-chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinu a reakční směs se míchá po dobu jedné

hodiny při teplotě místnosti. Potom se přidá 320 mg polárního diastereomeru N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu a reakční směs se míchá po dobu 12 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí, zalkalísuje se pomocí 5 M hydroxidu sodného na pH 11, fáze se oddělí, vodná fáze se zředí 10 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 20 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a zahustí se. Získaný amid se čistí pomocí sloupcové chromatografie za použití směsi ethylacetátu a ethylalkoholu (1 : 1), načež se 120 mg rozpustí ve 3 ml 2-butanonu a pomocí 61 μ l chlortrimethylsilanu se převede na korespondující hydrochlorid (128 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 100 až 102 °C.

P ř í k l a d 90

Dihydrochlorid methylesteru kyseliny 2-(4-dimethylamino-4-thiofen-2-yl-cyklohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionové, nepolární diastereomer

1,01 g hydrochloridu methylesteru L-tryptofanu silně míchá po dobu 15 minut se 20 ml 1,2-dichlorethanu a 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná fáze se ihned dvakrát extrahuje vždy 20 ml dichlorethanu. Organické fáze se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného, zahustí se na objem 40 ml a pod argonovou atmosférou se přidá 893 mg (4 mmol) 4-dimethylamino-4-fenylcyklohexanonu. K čirému roztoku se přidá 0,228 ml (4 mmol) ledové kyseliny octové a 2 g síranu sodného, po reakční době 15 minut se reakční směs smísí s 1,2 g natriumtriacetoxyborhydridu a míchá se po dobu 4 dnů při teplotě místnosti. Pro zpracování se přidá 40 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a míchá se po dobu 15 minut. Vodná fáze se

potom dvakrát extrahuje vždy 20 ml dichlormethanu a spojené organické fáze se po vysušení zahustí, přičemž se získá světle hnědá olejovitá látka. Čištění pomocí sloupcové chromatografie se provádí za použití ethylacetátu a methylalkoholu. 918 mg nepochárního stereoisomeru s teplotou tání 108 až 112 °C se rozpustí v 15 ml 2-butanonu a pomocí 0,4 ml chlortrimethylsilanu se převede na korespondující hydrochlorid (326 mg) ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 197 až 202 °C.

P ř í k l a d 91

Hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-acetamidu, nepochární diastereomer

K roztoku 364 mg kyseliny (5-methoxy-1H-indol-3-yl)-octové ve 20 ml absolutního methylalkoholu se přidá 387 mg nepochárního diastereomeru N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu a 267 mg (2,0 mmol) 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methyl-morfoliniumchloridu a reakční směs se míchá po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Pro zpracování se zahustí, získaný zbytek se zředí 10 ml vody, směs se zalkalísuje pomocí 5 M hydroxidu sodného na pH 11 a třikrát se extrahuje vždy 20 ml ethylacetátu. Organické extrakty se spojí, vysuší se pomocí bezvodého síranu sodného a odpaří se. Po sloupcové chromatografii za použití methylalkoholu se 154 mg nepochárního amidu ve formě bezbarvé olejovité látky rozpustí v 5 ml 2-butanonu a pomocí 72 µl chlortrimethylsilanu se převede na korespondující hydrochlorid ve formě bílé pevné látky s teplotou tání 143 až 145 °C .

P ř í k l a d 92 Měření ORL 1-vazby

Deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I se v testu receptorové vazby s ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ zkoušejí s membránami rekombinantních CHO-ORL 1 buněk. Tento testovací systém se provádí podle metody, navržené Ardatim a kol. (Mol. Pharmacol., 51, 1997, str. 816-824). Koncentrace ^3H -Nociceptin/Orphanin FQ činí při těchto pokusech 0,5 nM. Vazebné testy se provádějí se vždy 20 μg membránového proteinu, vždy 20 μl vsázky v 50 mM Hepes, pH 7,4, 10 mM chloridu měďnatého a 1 mM EDTA. Vazba na ORL 1-receptor se zjišťuje za použití vždy 1 mg WGA-SPA Beads (Amersham-Pharmacia, Freiburg), jednogodinovou inkubací vsázky při teplotě místnosti a následujícím měřením ve scintilační komoře Trilux (Wallac, Finsko). Afinity se udává jako hodnota K_i v μM .

Příklad	ORL1 $K_i/\mu\text{M}$
1	0,010
2	0,050
3	0,50
4	0,30
5	0,14
6	0,040
7	0,0030
8	0,28
9	0,34
10	0,12
11	0,38
12	0,25

27.11.03

13	0,22
14	0,10
15	0,093
16	0,066
17	0,010
18	0,027
19	0,0051
20	0,0054
21	0,0099
22	0,0060
23	0,250
24	0,0011
25	0,0020
26	0,210
27	0,017
28	0,039
29	0,19
30	0,49
31	0,051
32	0,0069
33	0,057
34	0,0084
35	0,45
36	0,54
37	0,0090
38	0,60
39	0,10
40	0,26

41	0,29
42	0,0013
43	0,042
44	0,066
45	0,63
46	0,75
47	0,045
48	0,030
49	0,0026
50	0,039
51	0,0033
52	0,15
53	0,33
54	0,42
55	0,45
56	0,75
57	0,0015
58	0,25
59	0,18
60	0,0090
61	0,090
62	0,39
63	0,051
64	0,0036
65	0,17
66	0,0033
67	0,051
68	0,017

69	0,18
70	0,0004
71	0,18
72	0,019
73	0,0037
74	0,013
75	0,10
76	0,020
77	0,0063
78	0,0092
79	0,095
80	0,023
81	0,55
82	0,0015
83	0,095
84	0,043
85	0,002
86	0,004
87	0,023
89	0,014
90	0,025
90	0,004
91	0,006

P ř í k l a d 93

Zkouška analgesie v Tail-Flick-testu na myších

Myši se umístí jednotlivě v testovacích klecích a ocasní oblast se vystaví fokusujícímu tepelnému záření elektrické lampy (Tail-flick-Typ 50/80/1.bc, Labtec, Dr. Hess). Intensita lampy je nastavena tak, aby doba od zapnutí lampy až do náhlého ucuknutí ocasu (latence bolesti) u neošetřených myší činila 3 až 5 sekund. Před aplikací roztoků, obsahujících sloučeninu podle předloženého vynálezu, popřípadě odpovídající srovnávací roztoky, se myši v průběhu pěti minut dvakrát předtestují a vypočte se střední hodnota těchto měření jako předtestovací střední hodnota.

Roztoky sloučeniny podle předloženého vynálezu obecného vzorce I , jakož i srovnávací roztoky, se potom aplikují intravenosně. Měření bolesti se provádí 10, 20, 40 a 60 minut po intravenosní aplikaci. Analgetický účinek se určuje jako zvýšení latence bolesti (% maximálně možného antinociceptivního efektu) podle následujícího vzorce :

$$[(T_1 - T_0)(T_2 - T_0)] \times 100$$

Při tom je doba T_0 doba latence před aplikací, doba T_1 je doba latence po aplikaci kombinace účinných látek a doba T_2 je maximální doba expozice (12 sekund).

Zúžená zkouška na analgetický účinek se provádí v Tail-Flick_testu na myších, jak je popsáno výše.

Zkoušené sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují analgetický účinek. Výsledky zvolených testů jsou

rovněž uvedené v následující tabulce.

T a b u l k a

Příklad	Antinociceptivní účinek procentuálně ke kontrolní skupině*
1	98 (10)
3	40 (10)
4	44 (10)
7	100 (1)
12	47 (10)
27	49 (2,15)
60	100 (1)
85	91 (1)
86	100 (1)
88	100 (10)
89	37 (1)
90	94 (1)
91	100 (1)

* V závorkách je uvedeno dávkování v mg/kg při intravenosní aplikaci.

Zkoušky příkladných sloučenin podle předloženého vynálezu vykazují dobrý analgetický účinek.

P ř í k l a d 94

Parenterální roztok substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu.

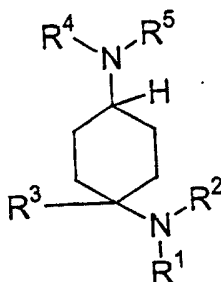
38 g substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu podle předloženého vynálezu, zde podle příkladu 91, se rozpustí v 1 l vody pro injekční účely při teplotě místnosti a potom se přidavkem bezvodé glukosy pro injekční účely upraví na isotonické podmínky.

7V 2003-2005

JUDr. Miloš VEJTEK
advokát
800 00 PRANA 2, HÁJKOVA 2

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom;

alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené,

jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R⁹ je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu -CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹CH₂-CH₂R¹², -CHR¹¹-CH₂-CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹², -C(Y)-CH₂R¹²,

$-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

s tím opatřením

- že když R^3 značí substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a alespoň jeden ze substituentů R^1 nebo R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, R^4 nesmí značit alkylovou skupinu a R^4 a R^5 nesmí společně tvořit heterocyklus,

nebo

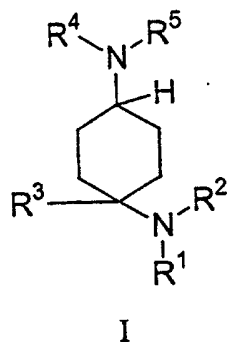
- že když R^3 značí nesubstituovanou fenylovou skupinu a R^1 a R^2 společně značí skupinu $(CH_2)_5$, R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, Y neznačí kyslík nebo síru a R^5 neznačí alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

2. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené

nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo

vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyce-
nou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou
nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlí-
kovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou
skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou
skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo
vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo
skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo
 $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom;
alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo
cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými ato-
my, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo
nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované
nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroary-
lovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo
vícekrát substituované; přes nasycenou nebo
nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou,
substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou
skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylo-
vou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8
uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu,
které jsou nesubstituované nebo jednou nebo
vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom
nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými
atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou

nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou nebo jednou nebo vícekrát substituovanou; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou sku-

pinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

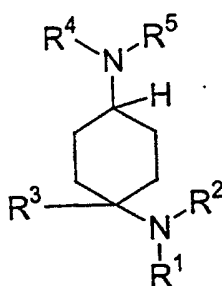
R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve

formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých
basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin
nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

3. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného
vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu,

které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesub-

stituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

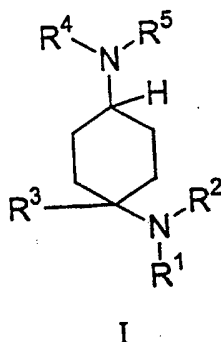
R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou

skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

4. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až

3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou nebo jednou nebo vícekrát substituovanou; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu

se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substi-

tuo vanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíko-

yými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

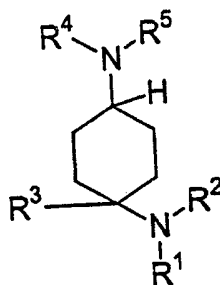
nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kru-

hu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

5. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylo-

vou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo

cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíko-

vými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom;

alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

6. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1, 2 nebo 4, ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_5$.

7. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle nároku 5 , ve kterém

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_5$.

8. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle nároku 3 , ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující-

cí vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu.

9. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1, 2 nebo 3, ve kterém

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substi-

tuované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující fenylovou, naftylovou, thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

10. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle nároku 4, ve kterém

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou

skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, thiofenylovou, benzo-thiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo

thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

11. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10 , ve kterém R^4 značí vodíkový atom.

12. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10 , ve kterém

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ nebo $C(X)OR^9$, přičemž

X značí kyslík,

obzvláště

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(O)R^7$,

přičemž

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo

nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou;

výhodně

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nesubstituovanou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou;

obzvláště

R^7 značí methylovou skupinu.

13. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1, 4 nebo 5, ve kterém

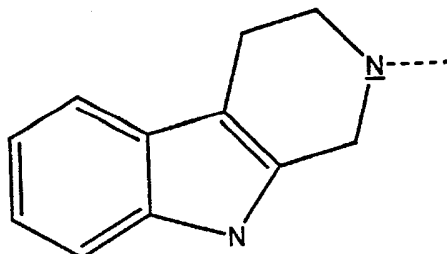
R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, výhodně s 5 až 7 atomy kruhu, přičemž vedle obligatorního dusíku je v kruhu 0 až 1 další heteroatom, zvolený ze skupiny zahrnující dusík, síru nebo kyslík;

přičemž z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

výhodně s aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy, přičemž tyto mohou být kondensované s dalšími aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy,

obzvláště z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondensovaný s jedním nebo dvěma dalšími kruhy,

výhodně z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondensovaný se dvěma dalšími kruhy tak, že R^4 a R^5 společně tvoří skupinu vzorce



14. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1, 4 nebo 5, ve kterém

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nerozvětvenou a nesubstituovanou.

15. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného

vzorci I podle některého z nároků 1 až 14 , ve kterém

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou,

fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

16. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 14 , ve kterém

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
 $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

výhodně

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
 $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík nebo síru,

obzvláště

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
 $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$
nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík.

17. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle nároku 16 , ve kterém

R¹¹ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R¹¹ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou, nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R¹¹ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; methylovou a ethylovou skupinu a skupinu C(O)O-CH₃.

18. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle nároku 16 , ve kterém

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

výhodně

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolinonylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

19. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 18, vybrané ze skupiny zahrnující :

- hydrochlorid N'-benzyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N'-benzyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu,
- hydrochlorid N,N-dimethyl-1-fenyl-N'-propyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-propyl-benzamidu, polární diastereomer,
- hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N,N'-trimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid 1,N'-dibenzyl-N,N,N'-trimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-methyl-benzamidu, polární diastereomer,

- hydrochlorid N-(4-benzyl-4-dimethylamino-cyklohexyl)-N-ethyl-benzamidu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid 1-benzyl-N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- 1-benzyl-N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- hydrochlorid 1-benzyl-N'-indan-5-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- dihydrochlorid 1-benzyl-N'-indan-5-yl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- N'-indan-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin,
- N'-(1H-indol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin,
- N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer,
- N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer,
- N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,

- N'-indan-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer,
- N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, nepolární diastereomer,
- N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- N'-[2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-1-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- dihydrochlorid N'-indan-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-1-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- 1-benzyl-N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diamin,
- 1-benzyl-N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- N,N-dimethyl-N'-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, směs cis/trans,
- N,N-dimethyl-N'-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diamin, polární diastereomer,

- dihydrochlorid N'-(2-benzo[b]thiofen-3-yl-ethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-(2-benzo[b]thiofen-3-yl-ethyl)-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-acenaften-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-acenaften-1-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-5-yl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-5-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzothiazol-6-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[1,2,5]thiadiazol-4-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-adamantan-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- dihydrochlorid N'-(9-ethyl-9H-karbazol-3-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,

mer,

- hydrochlorid N'-(3H-benzotriazol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N'-(3H-benzotriazol-5-yl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-(9H-fluoren-9-yl)-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-cyklooktyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu,
- dihydrochlorid N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-(1H-indol-3-ylmethyl)-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- hydrochlorid N'-anthracen-2-yl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-1-benzyl-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,

- dihydrochlorid N'-benzo[b]thiofen-3-ylmethyl-1-benzyl-
-N,N-dimethyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereo-
mer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-
-1-naftalen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární dia-
stereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-
-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-
-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-
-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diaste-
reomer,
- dihydrochlorid methyl-2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklo-
hexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionátu, nepolární dia-
stereomer,
- dihydrochlorid methyl-2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklo-
hexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-propionátu, polární dia-
stereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-
-dimethyl-1-naftalen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepo-
lární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-benzo[1,3]dioxo-5-ylmethyl-1-fenyl-cyk-
lohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,

- dihydrochlorid N'-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N,N'-trimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N,N'-trimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(7-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,

- dihydrochlorid N'-acenaften-5-ylmethyl-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(1H-indol-3-yl)-1-methyl-ethyl]-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, směs cis/trans,
- dihydrochlorid N'-[2-(7-benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-cyklooktyl-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-adamantan-2-yl-N,N-dimethyl-1-thiofen-2-yl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid 3-[2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl-amino)-ethyl]-1H-indol-5-olu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid 3-[2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl-amino)-ethyl]-1H-indol-5-olu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N'-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N,N-dimethyl-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární

diastereomer,

- dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid N,N-dimethyl-N'-[2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)-ethyl]-1-fenyl-cyklohexan-1,4-diaminu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid dimethyl-[1-fenyl-4-(tetrahydro-b-karbolin-2-yl)-vyklohexyl]-aminu,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-[2-(4-fluor-fenyl)-ethyl]-acetamidu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid methylesteru kyseliny 2-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(5-fluor-1H-indol-3-yl)-propionové, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-N-(3-fenyl-propyl)-acetamidu, nepolární diastereomer,
- dihydrochlorid methylesteru kyseliny -(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexylamino)-3-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-propionové, nepolární diastereomer,
- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-2-(1H-indol-3-yl)-acetamidu, polární diastereomer,
- dihydrochlorid methylesteru kyseliny 2-(4-dimethylamino-4-thiofen-2-yl-cyklohexylamino)-3-(1H-indol-3-yl)-pro-

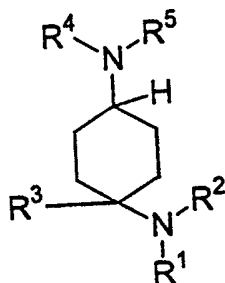
pionové a .

- hydrochlorid N-(4-dimethylamino-4-fenyl-cyklohexyl)-2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-acetamidu, nepolární diastereomer,

popřípadě ve formě svých racemátů, uvedených nebo jiných čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi; popřípadě také ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě jiných solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů; nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů.

20. Léčiva,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahují alespoň jeden substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované

nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou

nou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom

nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou,

vanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(=O)$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

s tím opatřením

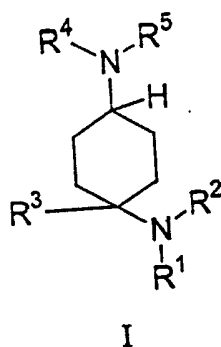
- že když R^3 značí substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a alespoň jeden ze substituentů R^1 nebo R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, R^4 nesmí značit alkylovou skupinu a R^4 a R^5 nesmí společně tvořit heterocyklus,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

jakož i popřípadě obsahující vhodné přísady a/nebo pomocné látky a/nebo popřípadě další účinné látky.

21. Léčiva,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahují alespoň jeden substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou sku-

pinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo

nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými

atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo

nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

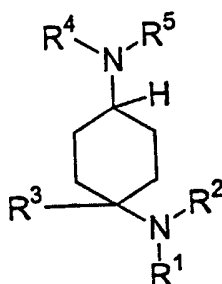
popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

jakož i popřípadě obsahující vhodné přísady a/nebo pomocné látky a/nebo popřípadě další účinné látky.

22. Léčiva,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahují alespoň

jeden substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo

vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyce-
nou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou
nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlí-
kovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou
skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou
skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo
vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alky-
lovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou
nebo nenasyce-
nou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jed-
nou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou
nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo
 $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom;
alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo
cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými ato-
my, nasycené nebo nenasyce-
né, rozvětvené nebo
nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované
nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroary-
lovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo
vícekrát substituované; přes nasycenou nebo
nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou,
substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou
skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylo-
vou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8
uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu,
které jsou nesubstituované nebo jednou nebo
vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou

nou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

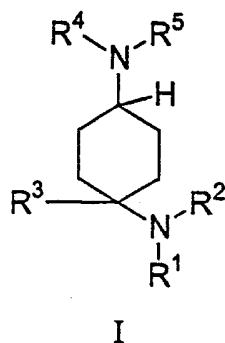
R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

jakož i popřípadě obsahující vhodné přísady a/nebo pomocné látky a/nebo popřípadě další účinné látky.

23. Léčiva,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahují alespoň jeden substituovaný derivát cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlí-

kovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát

substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom

nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substitu-

vanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoiso-
merů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve
formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo dia-
stereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých
basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky při-
jatelých solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin
nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

jakož i popřípadě obsahující vhodné přísady a/nebo pomocné
látky a/nebo popřípadě další účinné látky.

24. Léčiva podle některého z nároků 20 nebo 21,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém
substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného
vzorce I

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující
vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlí-
kovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou
nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituova-
nou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba
značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom
a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy,
nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo
nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituova-
nou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

25. Léčiva podle nároku 22, ve kterých v obsaženém substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

26. Léčiva podle nároku 23,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu,

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

27. Léčiva podle některého z nároků 20, 22 nebo 23, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující fenylovou, naftylovou, thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

28. Léčiva podle nároku 21,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém substi-

tuovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, thiofenylovou, benzo-thiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

29. Léčiva podle některého z nároků 20 až 28, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I R^4 značí vodíkový atom.

30. Léčiva podle některého z nároků 20 až 28, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ nebo $C(X)OR^9$, přičemž

X značí kyslík,

obzvláště

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(O)R^7$,

příčemž

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou;

výhodně

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nesubstituovanou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou;

obzvláště

R^7 značí methylovou skupinu.

31. Léčiva podle některého z nároků 20 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, výhodně s 5 až 7 atomy kruhu, přičemž vedle obligatorního dusíku je v kruhu 0 až 1 další heteroatom, zvolený ze skupiny

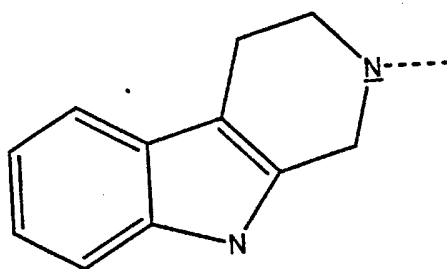
zahrnující dusík, síru nebo kyslík;

příčemž z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

výhodně s aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy, příčemž tyto mohou být kondensované s dalšími aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy,

obzvláště z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondensovaný s jedním nebo dvěma dalšími kruhy,

výhodně z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondensovaný se dvěma dalšími kruhy tak, že R^4 a R^5 společně tvoří skupinu vzorce



32. Léčiva podle některého z nároků 20 až 22, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R⁴ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R⁴ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nerozvětvenou a nesubstituovanou.

33. Léčiva podle některého z nároků 20 až 32,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém
substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného
vzorce I

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthenylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou,

pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

31. Léčiva podle některého z nároků 20 až 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

výhodně

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující

$-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$,
 $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík nebo síru,

obzvláště

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
 $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$
nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík.

35. Léčiva podle nároku 34,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém
substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného
vzorce I

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými

atomy v alkyly, nasycenou, nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R¹¹ je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; methylovou a ethylovou skupinu a skupinu C(O)O-CH₃,

36. Léčiva podle nároku 34,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že v obsaženém substituovaném derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

výhodně

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthenylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftal-

Dr. Miroslav Vojtěch
advokát
120 00 PRAHA 2, Malá Strana 2

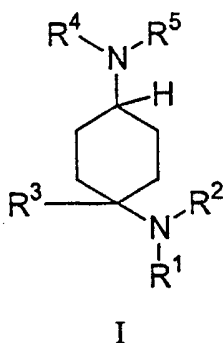
azinylovou nebo chinazolinyllovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentyllovou, cyklohexyllovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenyllovou, indolyllovou, naftyllovou, benzofuranylovou, benzothiofenyllovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftyllovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenyllovou, furylovou, pyridyllovou, pyrrolylovou, pyrazinyllovou nebo pyrimidyllovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

37. Léčiva podle některého z nároků 20 až 36, v y z n a č u j í c í s e t í m , že léčiva obsahují vedle alespoň jednoho substituovaného derivátu cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I alespoň jeden opioid, výhodně silný opioid, obzvláště morfin, nebo anestetikum, výhodně hexobarbital nebo halothan.

38. Použití substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou

skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylo-

vou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

s tím opatřením

- že když R^3 značí substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinu a alespoň jeden ze substituentů R^1 nebo R^2 značí vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, R^4 nesmí značit alkylovou skupinu a R^4 a R^5 nesmí společně tvořit heterocyklus,

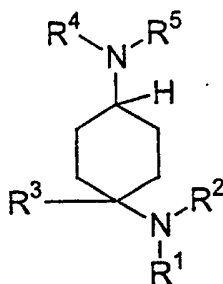
popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, obzvláště akutní, neuropatické nebo chronické bolesti, popřípadě pro koadministraci při ošetření opioidním analgetikem.

39. Použití substituo­vaných derivátů cyklohexan-1,4-di-aminu obecného vzorce I



ve kterém

I

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituo­vané nebo nesubstituo­vané; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituo­vané nebo nesubstituo­vané; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituo­vané nebo nesubstituo­vané; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo

nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; heteroarylovou skupinu, nesubstituovanou nebo jednou nebo vícekrát substituovanou; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát

substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 společně tvoří heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s jinými kruhy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

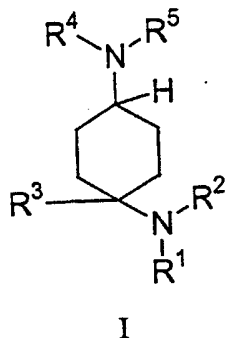
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, obzvláště akutní,

neuropatické nebo chronické bolesti, popřípadě pro koadministraci při ošetření opioidním analgetikem.

40. Použití substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-di-aminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené,

rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasyčené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu,

které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesub-

stituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-\text{CHR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CHR}^{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(\text{Y})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{R}^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkylu, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými ato-

my, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

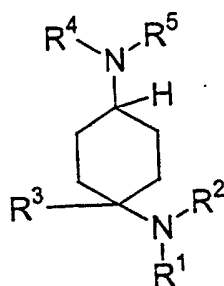
popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky přijatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, obzvláště akutní, neuropatické nebo chronické bolesti, popřípadě pro koadministraci při ošetření opioidním analgetikem.

41. Použití substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I



I

ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3

až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát

substituované; přes nasycenou nebo nenasyce-
nou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substitu-
ovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu
s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou sku-
pinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíko-
vými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které
jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát
substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou sku-
pinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo
heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou
nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$,
 $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$,
 $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$,
 $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom;
alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy,
nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo
nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituova-
nou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou
skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, na-
sycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo ne-
rozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou
nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom,
cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými ato-
my, arylovou skupinu nebo heteroarylovou sku-
pinu, které jsou nesubstituované nebo jednou

nebo vícekrát substituované,

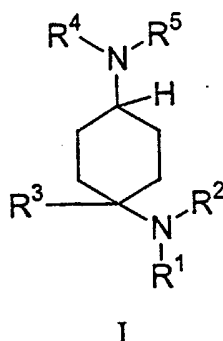
popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoiso-
merů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve
formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo dia-
stereomerů v libovolném poměru ve směsi;

ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých
basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky při-
jatelých solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin
nebo kationtů;

nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

pro výrobu léčiva pro ošetření bolesti, obzvláště akutní,
neuropatické nebo chronické bolesti, popřípadě pro
koadministraci při ošetření opioidním analgetikem.

42. Použití substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-di-
aminu obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující
vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlí-
kovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8
uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené
nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované
nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou

skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou

nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

R^8 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými

atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou, nebo

R^7 a R^8 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{10}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{10} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^9 je zvolený ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu

s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; a

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo $C(O)O$ -alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasyčenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kru-

substituovaný nebo nesubstituovaný, který popřípadě může být kondensovaný s dalšími kruhy,

popřípadě ve formě svých racemátů, svých čistých stereoiso-
merů, obzvláště enantiomerů nebo diastereomerů, nebo ve
formě směsí stereoisomerů, obzvláště enantiomerů nebo dia-
stereomerů v libovolném poměru ve směsi;
ve znázorněné formě nebo ve formě svých kyselin nebo svých
basí nebo ve formě svých solí, obzvláště fyziologicky při-
jatelných solí nebo solí fyziologicky přijatelných kyselin
nebo kationtů;
nebo ve formě svých solvátů, obzvláště hydrátů,

pro výrobu léčiva pro ošetření stavů úzkosti, stresu a se
stresem spojených syndromů, depresí, epilepsie, Alzheimerovy
nemoci, senilní demence, všeobecných kognitivních dysfunkcí,
potíží s učením a pamětí (jako nootropikum), projevů
odpírání, zneužívání a/nebo závislosti na alkoholu a/nebo
drogách a/nebo medikamentech, sexuálních dysfunkcí, kardio-
vaskulárních onemocnění, hypotense, hypertense, tinitus,
puritus, migrén, těžké chorobné závislosti, chybějící moti-
lity střev, porušeného přijímání potravy, anorexie, dychti-
vosti po tucích, lokomotorických poruch, diarrhoe, kachexie
a močové inkontinence, popřípadě jako svalového relaxans,
antikonvulsiva nebo anestetika, popřípadě pro koadministraci
při ošetření opioidním analgetikem nebo anestetikem, pro
diuresu nebo antinatriuresu a/nebo anxiolysu.

43. Použití podle některého z nároků 38, 39 nebo 42,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substi-
tuovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I
 R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující-

cí vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom, nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_5$.

44. Použití podle nároku 40,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substituo-
vaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 $CH_2CH_2NR^6CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom
a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy,
nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo
nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituova-
nou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(CH_2)_5$.

45. Použití podle nároku 41,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substit-
tuovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnují-
cí vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlí-
kovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou
nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituova-
nou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba
značit vodíkový atom,

výhodně

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; přičemž R^1 a R^2 nesmějí oba značit vodíkový atom,

obzvláště

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující methylovou nebo ethylovou skupinu,

nebo

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2$ nebo $(\text{CH}_2)_{3-6}$, přičemž

R^6 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom a alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_{4-5}$,

obzvláště

R^1 a R^2 tvoří společně kruh a značí $(\text{CH}_2)_5$.

46. Použití podle některého z nároků 38 nebo 40 až 42, v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substituívaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující fenylovou, naftylovou, thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

47. Použití podle nároku 39,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované; přes nasycenou nebo nenasyčenou, nerozvětvenou, substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, thiofenylovou, benzothiofenylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou

skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou cykloalkylovou skupinu s 5 až 6 uhlíkovými atomy, fenylovou, naftylovou, anthracenylovou, thiofenylovou, benzothiofenylovou, pyridylovou, furylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R^3 je zvolený ze skupiny zahrnující thiofenylovou, furylovou, cyklohexanylovou, benzofuranylovou, benzodioxolanylovou, indolylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, pyrrolylovou, pyrimidylovou, benzothiofenylovou nebo pyrazinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo přes nasycenou nerozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy vázanou fenylovou, furylovou nebo thiofenylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

48. Použití podle některého z nároků 38 až 47, v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I značí R^4 vodíkový atom.

49. Použití podle některého z nároků 38 až 47, v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substi-

tuovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$, $C(X)OR^9$, $C(X)SR^9$ nebo $S(O_2)R^9$, přičemž

X značí kyslík nebo síru,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(X)R^7$, $C(X)NR^7R^8$ nebo $C(X)OR^9$, přičemž

X značí kyslík,

obzvláště

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo skupinu $C(O)R^7$,

přičemž

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou;

výhodně

R^7 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nesubstituovanou, rozvětvenou

nebo nerozvětvenou;

obzvláště

R^7 značí methylovou skupinu.

50. Použití podle některého z nároků 38 až 40 nebo 42, v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substituo-
vaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

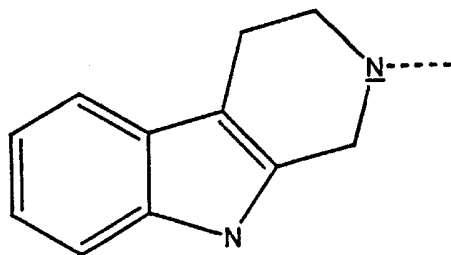
R^4 a R^5 tvoří společně heterocyklus se 3 až 8 atomy v kru-
hu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát
substituovaný nebo nesubstituovaný, výhodně s 5 až 7
atomy kruhu, přičemž vedle obligatorního dusíku je v
kruhu 0 až 1 další heteroatom, zvolený ze skupiny
zahrnující dusík, síru nebo kyslík;

přičemž z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus popřípadě
může být kondensovaný s dalšími kruhy,

výhodně s aromatickými a/nebo heteroaromatickými kru-
hy, přičemž tyto mohou být kondensované s dalšími
aromatickými a/nebo heteroaromatickými kruhy,

obzvláště z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je konden-
sovaný s jedním nebo dvěma dalšími kruhy,

výhodně z R^4 a R^5 vytvořený heterocyklus je kondenso-
vaný se dvěma dalšími kruhy tak, že R^4 a R^5 společně
tvoří skupinu vzorce



51. Použití podle některého z nároků 38 až 40 nebo 42, v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R^4 je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy, nasycenou, nerozvětvenou a nesubstituovanou.

52. Použití podle některého z nároků 38 až 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^5 je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo

heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

výhodně

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolinylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

obzvláště

R⁵ je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

53. Použití podle některého z nároků 38 až 51,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substi-
tuovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
-CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹CH₂-CH₂R¹²,
-CHR¹¹-CH₂-CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹², -C(Y)-CH₂R¹²,
-C(Y)-CH₂-CH₂R¹² nebo -C(Y)-CH₂-CH₂-CH₂R¹², přičemž

Y značí kyslík, síru nebo H₂,

výhodně

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
-CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹²,
-C(Y)-CH₂R¹² nebo -C(Y)-CH₂-CH₂R¹², přičemž

Y značí kyslík nebo síru,

obzvláště

R^5 značí zbytek, zvolený ze skupiny zahrnující
-CHR¹¹R¹², -CHR¹¹-CH₂R¹², -CHR¹¹CH₂-CH₂R¹², -C(Y)R¹²
nebo -C(Y)-CH₂R¹², přičemž

Y značí kyslík.

54. Použití podle nároku 53,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substi-
tuovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alky-
lovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou

nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

výhodně

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; nebo C(O)O-alkylovou skupinu s 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkyly, nasycenou, nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou,

obzvláště

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; methylovou a ethylovou skupinu a skupinu C(O)O-CH₃.

55. Použití podle nároku 53,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že u použitých substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované,

výhodně

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklobutylovou, cyklopropylovou, cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, fluorenylovou, fluoranthylovou, benzothiazolylovou, benzotriazolylovou, benzo[1,2,5]thiazolylovou, 1,2-dihydroacenaftenylovou, pyridinylovou, furanylovou, benzofuranylovou, pyrazolinonylovou, oxopyrazolinonylovou, dioxolanylovou, adamantylovou, pyrimidinylovou, chinolinylovou, ftalazinylovou nebo chinazolinylou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované;

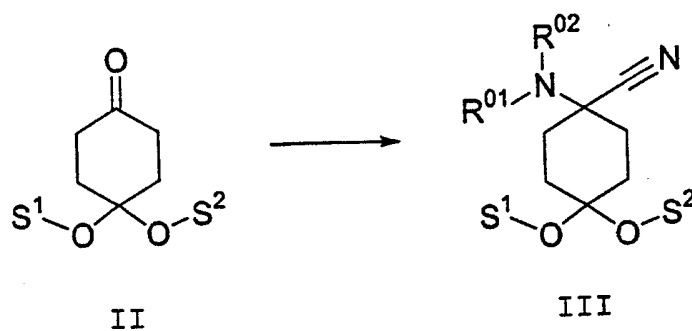
obzvláště

R¹² je zvolený ze skupiny zahrnující cyklopentylovou, cyklohexylovou, cykloheptylovou, cyklooktylovou, anthracenylovou, indolylovou, naftylovou, benzofuranylovou, benzothiofenylovou, indanylovou, benzodioxanylovou, benzodioxolanylovou, acenaftylovou, karbazolylovou, fenylovou, thiofenylovou, furylovou, pyridylovou, pyrrolylovou, pyrazinylovou nebo pyrimidylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované.

56. Substituované deriváty cyklohexan-1,4-diaminu, léčiva nebo způsob podle předcházejících nároků, vyznačující se tím, že R⁴ a R⁵ společně tvoří heterocyklus.

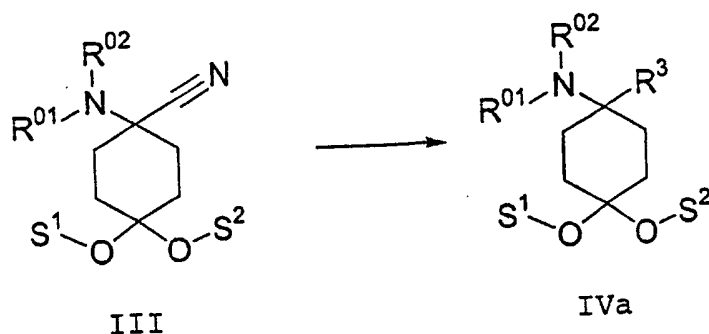
57. Způsob výroby substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se provádí v následujících krocích :

- a) Cyklohexan-1,4-dion, chráněný skupinami S^1 a S^2 , obecného vzorce II se nechá reagovat za přítomnosti sloučeniny vzorce $HNR^{01}R^{02}$ s kyanidem, výhodně kyanidem draselným na chráněný derivát N-substituovaného 1-amino-4-oxo-cyklohexankarbonitrilu obecného vzorce III



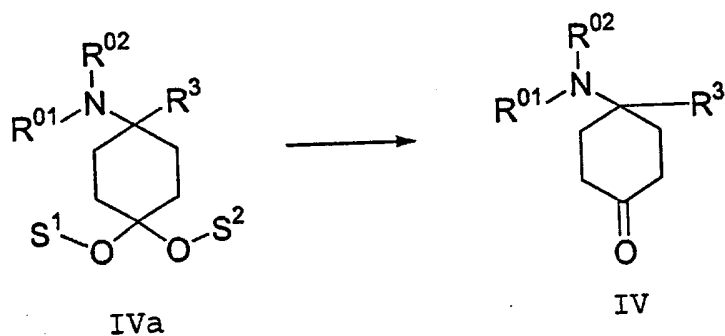
popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje,

- b) aminonitril obecného vzorce III se nechá reagovat s organokovovou sloučeninou, výhodně Grignardovým činidlem nebo organolithnou sloučeninou vzorce $kov-R^3$, takže vznikne sloučenina obecného vzorce IVa



popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje,

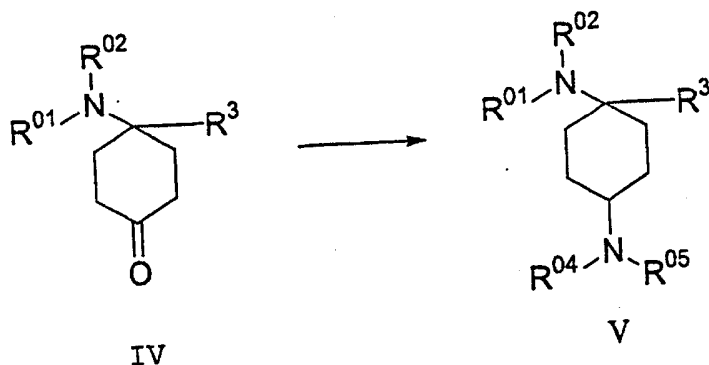
- c) na sloučenině obecného vzorce IVa se ochranné skupiny S^1 a S^2 odštěpí, takže vznikne 4-substituovaný derivát 4-aminocyklohexanonu obecného vzorce IV



popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se

u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje, a

d) 4-substituovaný derivát 4-aminocyklohexanonu obecného vzorce IV se reduktivně aminuje sloučeninou vzorce $HNR^{04}R^{05}$, takže vznikne derivát cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce V



a popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje, až vznikne sloučenina obecného vzorce I,

přičemž R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají významy uvedené v nároku 1 a

R^{01} a R^{02} jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlí-

kovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo

R^{01} a R^{02} tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$,
 $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{06} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^{04} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou

nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{05} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; a

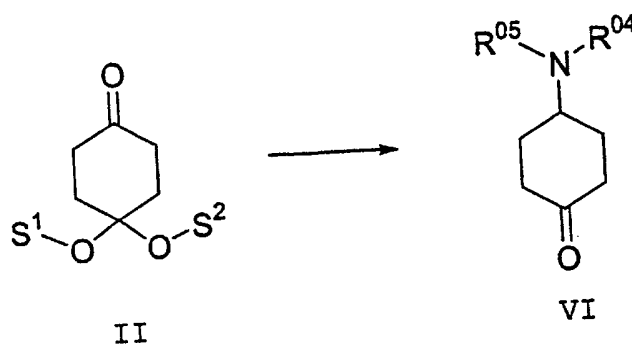
R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^{04} a R^{05} společně tvoří heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasycený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný a

S^1 a S^2 jsou nezávisle na sobě zvolené z ochranných skupin nebo společně značí jednu ochrannou skupinu, výhodně monoacetal.

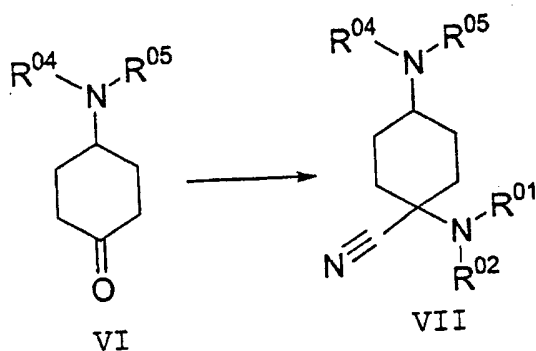
58. Způsob výroby substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 19, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se provádí v následujících krocích :

- a) Cyklohexan-1,4-dion, chráněný skupinami S^1 a S^2 , obecného vzorce II se reduktivně aminuje pomocí sloučeniny vzorce $HNR^{04}R^{05}$ za vzniku derivátu 4-aminocyklohexanonu obecného vzorce VI



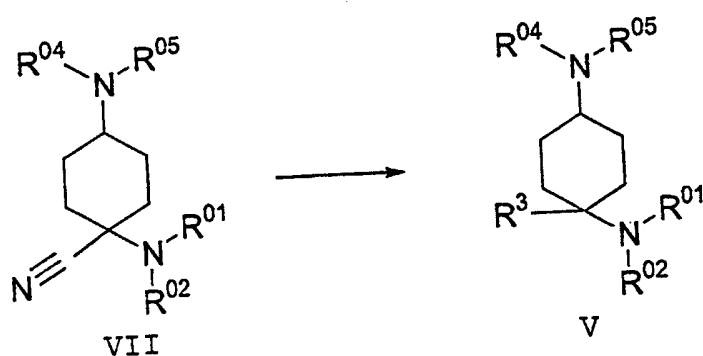
popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{04} a/nebo R^{05} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{04} a/nebo R^{05} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje,

- b) derivát 4-aminocyklohexanonu obecného vzorce VI se za přítomnosti sloučeniny vzorce $HNR^{01}R^{02}$ nechá reagovat s kyanidem, výhodně kyanidem draselným, na derivát cyklohexanonnitrilu obecného vzorce VII



popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{04} a/nebo R^{05} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{04} a/nebo R^{05} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje, a

c) derivát cyklohexanonnitrilu obecného vzorce VII se nechá reagovat s organokovovou sloučeninou, výhodně Grignardovým činidlem nebo organolithnou sloučeninou vzorce kov- R^3 a potom se ochranné skupiny S^1 a S^2 odštěpí, takže vznikne sloučenina obecného vzorce V



popřípadě se potom v libovolném pořadí a popřípadě opakovaně acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin

s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{04} a/nebo R^{05} a/nebo R^{06} = ochrannou skupinou chráněný vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina odštěpí a popřípadě acyluje, alkyluje nebo sulfonuje a/nebo se u sloučenin s R^{01} a/nebo R^{02} a/nebo R^{04} a/nebo R^{05} a/nebo R^{06} = vodíkový atom, alespoň jednou ochranná skupina zavede a popřípadě se acyluje, alkyluje nebo sulfonuje,
až vznikne sloučenina obecného vzorce I,

příčemž R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 mají významy uvedené v nároku 1 a

R^{01} a R^{02} jsou nezávisle na sobě zvolené ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, které jsou jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo

R^{01} a R^{02} tvoří společně kruh a značí $CH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2NR^{06}CH_2CH_2$ nebo $(CH_2)_{3-6}$, přičemž

R^{06} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy nebo cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými ato-

my, nasycené nebo nenasycené, rozvětvené nebo nerozvětvené, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; arylovou nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované; nebo přes alkylenovou skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atomy vázanou arylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy nebo heteroarylovou skupinu, jednou nebo vícekrát substituované nebo nesubstituované;

R^{04} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou a

R^{05} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; ochrannou skupinou opatřený vodíkový atom; cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované nebo skupinu $-CHR^{11}R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}CH_2-CH_2R^{12}$, $-CHR^{11}-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, $-C(Y)R^{12}$, $-C(Y)-CH_2R^{12}$, $-C(Y)-CH_2-CH_2R^{12}$ nebo $-C(Y)-CH_2-CH_2-CH_2R^{12}$, přičemž

Y značí H_2 ,

R^{11} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom; alkylovou skupinu s 1 až 7 uhlíkovými atomy, nasycenou nebo nenasycenou, rozvětvenou nebo nerozvětvenou, jednou nebo vícekrát substituovanou nebo nesubstituovanou; a

R^{12} je zvolený ze skupiny zahrnující vodíkový atom, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy, arylovou skupinu nebo heteroarylovou skupinu, které jsou nesubstituované nebo jednou nebo vícekrát substituované, nebo

R^{04} a R^{05} společně tvoří heterocyklus se 3 až 8 atomy v kruhu, nasycený nebo nenasyčený, jednou nebo vícekrát substituovaný nebo nesubstituovaný a

S^1 a S^2 jsou nezávisle na sobě zvolené z ochranných skupin nebo společně značí jednu ochrannou skupinu, vý- hodně monoacetal.

59. Způsob výroby substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu podle některého z nároků 57 nebo 58, v y z n a č u j í c í s e t í m , že ochranné skupiny na vodíku u R^{01} , R^{02} , R^{04} , R^{05} a/nebo R^{06} jsou zvolené ze skupiny zahrnující alkyl, benzyl nebo karbamáty, například FMOC, Z nebo Boc.

60. Způsob výroby substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu podle nároku 57 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se reduktivní aminace provádí v kroku d) za přítomnosti mravenčanu amonného, octanu amonného nebo $NaCNBH_3$.

61. Způsob výroby substituovaných derivátů cyklohexan-1,4-diaminu podle nároku 57 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se se namísto reduktivní aminace se sloučeninou $HNR^{04}R^{05}$ v kroku d) nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV s hydroxylaminem a po

tvorbě oximu se redukuje.

62. Způsob výroby substituovaných derivátů cyklohexan-
-1,4-diaminu podle nároku 58 ,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že když je v kroku b)
ve vzorci $\text{HNR}^{01}\text{R}^{02}$ zbytek R^{01} vodík, tak se reakce s kyani-
dem provádí s TMSCN a popřípadě se potom zavede ochranná
skupina na R^{01} .