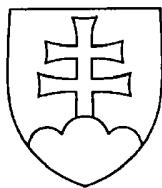


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

**434-2002**

- (22) Dátum podania prihlášky: **19. 9. 2000**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **199 47 154.1**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **1. 10. 1999**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 8. 2002**  
Vestník ÚPV SR č.: **8/2002**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP00/09153**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/25210**

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7 :

**C07D213/85,  
A61K 31/4418,  
A61K 31/4427,  
C07D401/12,  
C07D405/12,  
C07D409/12,  
C07D413/12,  
C07D417/12**

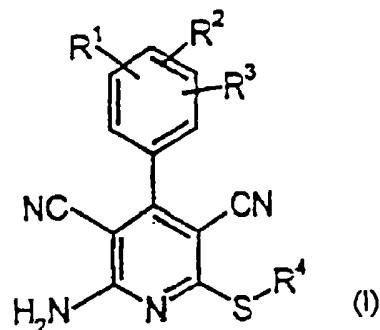
(71) Prihlasovateľ: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;**

(72) Pôvodca: **Rosentreter Ulrich, Wuppertal, DE;  
Henning Rolf, Wuppertal, DE;  
Bauser Marcus, Wuppertal, DE;  
Krämer Thomas, Wuppertal, DE;  
Vaupel Andrea, Wuppertal, DE;  
Hübsch Walter, Wuppertal, DE;  
Dembowsky Klaus, Boston, MA, US;  
Salcher-Schraufstätter Olga, Wuppertal, DE;  
Stasch Johannes-Peter, Solingen, DE;  
Krahn Thomas, Hagen, DE;  
Perzborn Elisabeth, Wuppertal, DE;**

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny, spôsob ich výroby, liečivá tieto látky obsahujúce a ich použitie**

(57) Anotácia:  
Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-amino-pyridíny všeobecného vzorca (I), spôsob ich výroby a ich použitie ako účinných látok v liečivách. Účinné látky predstavujú adenosín-receptorové ligandy, výhodne selektívne adenosín-A1-, adenosín-A2- a/alebo adenosín-A2b-receptorové ligandy, na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení, obzvlášť kardiovaskulárnych ochorení, ochorení urogenitálnej oblasti, ochorení dýchacích ciest, inflamatatórnych a neuroinflamatárnych ochorení, diabetes, obzvlášť diabetes mellitus, neurodegeneratívnych ochorení, bolestivých stavov, rakoviny, ako i fíbrozy pečene a cirhózy pečene.



**SUBSTITUOVANÉ 2-TIO-3,5-DIKYANO-4-ARYL-6-AMINOPYRIDÍNY,  
SPÔSOB ICH VÝROBY, LIEČIVÁ TIETO LÁTKY OBSAHUJÚCE A ICH  
POUŽITIE**

**Oblast' techniky**

Vynález sa týka substituovaných 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridínov, spôsobu ich výroby a ich použitia ako účinných látok v liečivách.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej použitie adenozínreceptor-selektívnych ligandov na profylaxiu a/alebo ošetrenie rôznych ochorení.

**Doterajší stav techniky**

Adenozín, nukleozid z adenínu a D-ribózy, je endogénny faktor s bunkovo-protektívou účinnosťou, obzvlášť za bunky poškodujúcich podmienok s obmedzeným zásobovaním kyslíkom a substrátom, ako napríklad pri ischémii v najrôznejších orgánoch.

Adenozín vzniká intracelulárne pri odbúravaní adenozín-5'-monofosfátu (AMP) a S-adenozylhomocysteínu ako medziprodukt, môže sa však z bunky uvoľňovať a pôsobiť potom väzbou na špecifické receptorové funkcie ako hormónu podobná látka alebo neuroprevádzkač.

Za normoxických podmienok je koncentrácia voľného adenozínu v extracelulárnom priestore veľmi nízka. Extracelulárna koncentrácia adenozínu sa však dramaticky zvyšuje v postihnutých orgánoch za ischemických, prípadne hypoxických podmienok. Tak je napríklad známe, že adenozín inhibuje agregáciu trombocytov a zvyšuje prekrvenie srdcových venóznych ciev. Ďalej pôsobí na srdcovú frekvenciu, na rozdelenie neuroprevádzcačov a na diferenciáciu lymfocytov.

Tieto účinky adenozínu smerujú k tomu, aby sa zvýšila ponuka kyslíka postihnutým orgánom, prípadne aby sa potlačila látková výmena týchto

orgánov, aby sa tým za ischemických alebo hypoxických podmienok dosiahlo prispôsobenie látkovej výmeny orgánu prekrveniu orgánu.

Účinok adenozínu sa sprostredkuje špecifickými receptormi. Známe sú doteraz subtypy A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub> a A<sub>3</sub>. Účinky týchto adenozínových receptorov sú sprostredkované intracelulárne transportnou látkou cAMP. V prípade väzby adenozínu na A<sub>2a</sub>- alebo A<sub>2b</sub>-receptory dochádza cez aktiváciu v membránach prítomnej adenylátcyklázy k vzostupu intracelulárnej cAMP, zatiaľ čo väzba adenozínu na A<sub>1</sub>- alebo A<sub>3</sub>-receptory cez inhibíciu adenylátcyklázy spôsobuje zníženie obsahu intracelulárnej cAMP.

Ako „adenozínreceptor-selektívne ligandy“ sa podľa predloženého vynálezu označujú také látky, ktoré sa selektívne viažu na jeden alebo viacero subtypov adenozínových receptorov a pritom môžu buď účinok adenozínu napodobňovať (adenozín-agonisty) alebo jeho účinok blokovať (adenozín-antagonisty).

Adenozínreceptor-selektívne ligandy sa dajú podľa svojej receptorovej špecifity rozdeliť do rôznych tried, tak napríklad na ligandy, ktoré sa selektívne viažu na A<sub>1</sub>- alebo A<sub>2</sub>-receptory adenozínu, u posledných tiež napríklad také, ktoré sa selektívne viažu na A<sub>2a</sub>- alebo A<sub>2b</sub>-receptory adenozínu. Tiež sú možné adenozínreceptor-ligandy, ktoré sa selektívne viažu na viacero subtypov adenozínových receptorov, tak napríklad ligandy, ktoré sa selektívne viažu na A<sub>1</sub>-receptory a na A<sub>2</sub>-receptory, avšak nie na A<sub>3</sub>-receptory adenozínu.

Vyššie uvedená receptorová selektivita sa dá zistiť účinkom látok na bunkové línie, ktoré po stabilnej transfekcii so zodpovedajúcou cDNA exprimujú zodpovedajúce receptorsubtypy (pozri publikácia M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, „Cloning, expression, and characterisation of the unique bovine A<sub>1</sub> adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis“, v J. Biol. Chem., 267, (1992), str. 10 764 až 10 770, ktorej obsah je v celom rozsahu v predloženej prihláške vzatý do úvahy).

Účinok látok na takýchto bunkových líniach sa dá zistiť biochemickým

meraním intracelulárnu transportnou látkou cAMP (pozri publikácia K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, „Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes-characterisation of stably transfected receptor in CHO cells., v Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 357 (1998), str. 1 až 9, ktorej obsah je v celom rozsahu v predloženej prihláške vzatý do úvahy).

U zo stavu techniky známych ligandov, platných ako „adenozínreceptor-špecifické“, sa jedná prevažne o deriváty na báze prírodného adenozínu (S. - A. Poulsen a R. J. Quinn, „Adenosine receptors: new opportunities for future drugs., v Bioorganic and Medicinal Chemistry, 6 (1998), str. 619 až 641). Zo stavu techniky známe adenozín-ligandy majú však väčšinou tú nevýhodu, že nepôsobia receptoršpecificky, sú slabšie účinné ako prírodný adenozín alebo sú po orálnej aplikácii len veľmi slabo účinné. Preto sa na základe vyššie uvedených nevýhod používajú prevažne na experimentálne účely.

Úlohou predloženého vynálezu je teda nájdenie, prípadne príprava zlúčenín, ktoré by mali veľký terapeutický rozsah a ktoré by mohli slúžiť ako účinné látky na profylaxiu a/alebo ošetrenie rôznych ochorení.

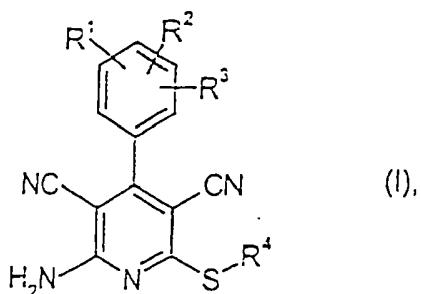
Obzvlášť je úlohou predloženého vynálezu nájdenie látok alebo ich príprava, ktoré výhodne pôsobia ako adenozínreceptor-selektívne ligandy a sú vhodné na profylaxiu a/alebo ošetrenie najrôznejších ochorení, obzvlášť ochorení srdcového obehového systému (kardiovaskulárne ochorenia) alebo inflamatórnych ochorení, okrem toho ale tiež ochorení urogenitálneho systému, dýchacích ciest, centrálneho nervového systému, diabetes (najmä diabetes mellitus) a rakovinových ochorení.

Ďalšou úlohou predloženého vynálezu je nájdenie alebo príprava adenozínreceptor-selektívnych ligandov s vysokou špecifitou účinku pre vyššie uvedené účely.

### **Podstata vynálezu**

Predmetom predloženého vynálezu teda sú substituované 2-tio-3,5-

dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny všeobecného vzorca I:



v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, skupinu  $-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ , kde  $n = 0, 1$  alebo  $2$ , atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo skupinu  $-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-SO_2-NR^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2R^8$ ,

pričom

$R^5$  znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú aryloxyskupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-[(C_6-C_{10})\text{-aryl}]$ , kde  $n = 1, 2$  alebo  $3$ ,

pričom

arylová skupina so 6 až 10 uhlíkovými atómami môže byť anelovaná cez dva susedné kruhové atómy s prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, ktorý môže byť raz alebo viackrát substituovaný oxoskupinou (=O), atómom halogénu, prípadne substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

pričom prípadne heterocyklus a heteroarylový kruh môže byť cez dva susedné kruhové atómy anelovaný s prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a

$R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

alebo

$R^6$  a  $R^7$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom, na ktorý sú prípadne viazané, päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný oxoskupinou (=O), atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

a

$R^8$  znamená hydroxyskupinu, skupinu  $NR^6R^7$ , pričom skupiny  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, aryloxyskupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-[(C_6-C_{10})\text{-aryl}]$ , kde  $n = 1, 2$  alebo 3,

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát substituované hydroxyskupinou, atómom halogénu, kyanoskupinou, skupinou  $-C(O)-R^5$ , pričom  $R^5$  je definovaný vyššie, skupinou  $-C(O)-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-C(O)-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-SO_2-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-SO_2-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^8$ , pričom  $n = 0$  až 2 a  $R^8$  je definovaný vyššie, alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou

aryloxyksupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou päťčlennou až šestčlennou heteroarylovou skupinou s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlenným až sedemčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý samotný môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne oxosupinou (=O), atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitrosupinou, kyanosupinou, hydroxysupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyksupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

pričom prípadne môže byť heterocyklus alebo heteroarylový kruh anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^4$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaný, rovnako alebo rôzne oxosupinou (=O), atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitrosupinou, kyanosupinou, hydroxysupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyksupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami a ktorý môže byť prípadne anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ďalej uvedené významy:

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = CN, C(O)-OC_2H_5, 4-Br-C_6H_4-CO, 4-n-butyl-C_6H_4-CO$ , vodíkový atóm, fenylová skupina,  $C(O)-O-CH_2-C_6H_5, C(O)-O-CH_3, C(O)-OH, 2\text{-oxo-benzopyranyl-3-karbonylová skupina}$ ,  $4-Cl-C_6H_4-CO, 3-Br-C_6H_4-CO, 4-C_6H_5-C_6H_4-CO, 4-CH_3-C_6H_4-CO$  a  $3,4-Cl_2-C_6H_3-CO$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-Br-C_6H_4-NH-CO, 2\text{-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl}$  a  $4-Cl-C_6H_4-CO$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-CH_3-C_6H_4-CO$ , vodíkový atóm, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl,  $(CH_2)_3-CH_3$  a  $4-C_6H_5-C_6H_4$ ;
- $R^1 = R^2 = R^3 =$  vodíkový atóm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina, kyanoskupina a 2-naftylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-butoxyskupina;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-Cl-C_6H_5, C(O)-OCH_3, C(O)-C_6H_5, CH=CH_2, C(O)-NH_2$ , vodíkový atóm,  $4-Br-C_6H_4-CO, 4-Cl-C_6H_4-CO, C(O)-O-C_2H_5, C(O)-O-CH_2-C_6H_5, 2\text{-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl}, C(O)-NH-C_6H_5$  a kyanoskupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-bróm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-Br-C_6H_4-CO, 4-Cl-C_6H_4-CO, C(O)-NH_2, C(O)-OCH_3, 4-Cl-C_6H_5$  a  $4-Br-C_6H_4-NH-CO$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-fluór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-Br-C_6H_4-CO, C(O)-NH_2, C(O)-O-CH_2-C_6H_5$  a kyanoskupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-chlór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 2\text{-naftylová skupina}$  a metylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OCH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  naftylová skupina a metylová skupina a
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-NO<sub>2</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina.

Vyššie uvedené látky, ktoré sa môžu podľa predloženého vynálezu použiť na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení, sú sčasti nové, ale sčasti tiež

z literatúry známe (pozri Dyachenko a kol., Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, č. 7, 1997, str. 1014 až 1017 a Vol. 34, č. 4, 1998, str. 557 až 563; Dyachenko a kol., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, 1998, str. 188 a 194; Elnagdi a kol., Zeitschrift für Naturforschung, Vol. 47b, 1992, str. 572 až 578; Riguera a kol., Eur. J. Med. Chem., 33, 1998, str. 887 až 897; J. Vaquero, Thesis, University of Alcala de Henares, Madrid, Španielsko, 1981). V literatúre však doteraz nebolo pre známe zlúčeniny opísané terapeutické použitie. Toto sa vyskytuje prvýkrát v rámci predloženého vynálezu.

Preto je predmetom predloženého vynálezu tiež použitie vyššie uvedených zlúčenín všeobecného vzorca I a síce i so zahrnutím vyššie vylúčených zlúčenín, na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu v závislosti od substitučného vzoru existovať v stereoizomérnych formách, ktoré sa vyskytujú buď ako obraz a zrkadlový obraz (enantioméry) alebo nie ako obraz a zrkadlový obraz (diastereoméry). Predložený vynález sa týka ako enantiomérov alebo diastereomérov, tak tiež ich ľubovoľných zmesí. Racemické formy sa dajú rovnako ako diastereoméry rozdeliť známymi spôsobmi na stereoizomérne jednotné súčasti. Rovnako tak sa týka predložený vynález tiež ostatných tautomérov zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí.

Fyziologicky neškodné soli zlúčenín všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu môžu byť soli látok podľa predloženého vynálezu s minerálnymi kyselinami, karboxylovými kyselinami alebo sulfónovými kyselinami. Obzvlášť výhodné sú napríklad soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou metánsulfónovou, kyselinou etánsulfónovou, kyselinou toluénsulfónovou, kyselinou benzénsulfónovou, kyselinou naftaléndisulfónovou, kyselinou octovou, kyselinou trifluóroctovou, kyselinou propiónovou, kyselinou mliečnou, kyselinou vínnou, kyselinou citrónovou, kyselinou fumárovou, kyselinou maleínovou a kyselinou benzoovou.

Ako soli sa môžu uviesť tiež soli s bežnými bázami, ako sú napríklad soli s alkalickými kovmi (napríklad sodné alebo draselné soli), soli s kovmi alkalických zemín (napríklad vápenaté alebo horečnaté soli) alebo amóniové soli, odvodené od amoniaku alebo organických amínov, ako je napríklad diethylamín, triethylamín, etyldiizopropylamín, prokaín, dibenzylamín, N-metylmorpholín, dihydroabietylamín, 1-efénamín alebo metylpiperidín.

V rámci predloženého vynálezu znamenajú:

Atóm halogénu znamená všeobecne atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódzu. Výhodný je fluór, chlór alebo bróm, obzvlášť výhodný je fluór alebo chlór.

Alkylová skupina s 1 až 8 uhlíkovými atómami, 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne 1 až 4 uhlíkovými atómami, znamená v rámci predloženého vynálezu priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8, 1 až 6, prípadne 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako príklady možno uviesť metylovú, etylovú, n-propylovú, izopropylovú, n-butylovú, izobutylovú, *terc*-butylovú, n-pentylovú, izopentylovú, n-hexylovú, izohexylovú, n-heptylovú a n-oktylovú skupinu. Výhodná je priama alebo rozvetvená alkylová skupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami a obzvlášť výhodná je priama alebo rozvetvená alkylová skupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

Prípadne substituovaná alkylová skupina s 1 až 8 uhlíkovými atómami, 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne 1 až 4 uhlíkovými atómami, používaná ako pojem podľa predloženého vynálezu, znamená, ako je vyššie definované, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8, 1 až 6, prípadne 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá samotná môže byť substituovaná raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne. Pritom možno ako substituenty uviesť atóm halogénu, ako je fluór, chlór, bróm alebo jód, kyanoskupinu, nitroskupinu, karboxylovú skupinu, hydroxyskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a obzvlášť výhodne alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, pričom alkoxylový zvyšok môže byť prípadne samotný substituovaný, priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť alkenylovú skupinu s

2 až 4 uhlíkovými atómami, pričom alkenylový zvyšok môže byť prípadne sám substituovaný, arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, obzvlášť fenylovú alebo naftylovú skupinu, pričom arylový zvyšok so 6 až 10 uhlíkovými atómami môže byť prípadne sám substituovaný, alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, pričom alkylsulfonyloxyzvyšok môže byť prípadne sám substituovaný, fenylsulfonylovú alebo p-tolylsulfonylovú skupinu, priamu alebo rozvetvenú tioalkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, pričom tioalkylový zvyšok môže byť sám prípadne substituovaný, priamou alebo rozvetvenou mono-, di- a/alebo trihalogénalkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť trifluórmetylovou skupinou, priamu alebo rozvetvenú mono-, di- a/alebo trihalogénalkoxylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť trifluórmethoxyskupinu, acylovú skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami a/alebo N-dialkylaminoskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, pričom alkylový zvyšok samotný môže byť prípadne substituovaný a alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alcoxyle, pričom alkoxykarbonylový zvyšok môže byť sám substituovaný.

Arylová skupina so 6 až 10 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu aromatický zvyšok so 6 až 10 uhlíkovými atómami. Výhodné arylové zvyšky sú fenylová a naftylová skupina.

Výraz prípadne substituovaná arylová skupina so 6 až 10 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu vyššie definovaný aromatický zvyšok so 6 až 10 uhlíkovými atómami, ktorý sám môže byť substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne. Pri tom možno ako substituenty uviesť atóm halogénu, ako je fluór, chlór, bróm alebo jód, kyanoskupinu, nitroskupinu, karboxylovú skupinu, hydroxyskupinu, priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne s 1 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť s 1 až 4 uhlíkovými atómami, pričom alkylový zvyšok môže byť prípadne sám substituovaný, priamu alebo rozvetvenú alkoxykskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, výhodne alkoxykskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a obzvlášť výhodne alkoxykskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, pričom alkoxylový zvyšok môže byť prípadne samotný

substituovaný, priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, pričom alkenylový zvyšok môže byť prípadne sám substituovaný, priamu alebo rozvetvenú tioalkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, pričom tioalkylový zvyšok môže byť sám prípadne substituovaný, priamu alebo rozvetvenou mono-, di- a/alebo trihalogénalkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť trifluórmetylovou skupinou, priamu alebo rozvetvenú mono-, di- a/alebo trihalogénalkoxylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť trifluórmethoxyskupinu, acylovú skupinu, aminoskupinu, N-alkylaminoskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami a/alebo N-dialkylaminoskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, pričom alkylový zvyšok samotný môže byť prípadne substituovaný, N-alkoxyaldiminoskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxylo, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxylo, pričom alkoxykarbonylový zvyšok môže byť sám substituovaný a arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, obzvlášť fenylovú alebo naftylovú skupinu, pričom arylový zvyšok so 6 až 10 uhlíkovými atómami môže byť prípadne sám substituovaný.

Aryloxyskupina so 6 až 10 uhlíkovými atómami znamená -O-arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, obzvlášť -O-fenylovú alebo -O-naftylovú skupinu, pričom možno inak poukázať na definíciu arylovej skupiny so 6 až 10 uhlíkovými atómami.

Prípadne substituovaná aryloxyskupina so 6 až 10 uhlíkovými atómami znamená vyššie definovanú -O-arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, pričom so zreteľom na substituenty možno poukázať na definíciu prípadne substituovanej arylovej skupiny so 6 až 10 uhlíkovými atómami.

Alkoxyskupina s 1 až 8 uhlíkovými atómami, alkoxyskupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne alkoxyskupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami, používaná v predloženom vynáleze a tiež v definícii alkoxykarbonylovej skupiny s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxylo, znamená priamy alebo rozvetvený alkoxyzvyšok s 1 až 8, 1 až 6, prípadne 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako

príklady možno uviesť metoxyskupinu, etoxyskupinu, n-propoxyskupinu, izopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu, izobutoxyskupinu, *terc*-butoxyskupinu, n-pentoxyskupinu, izopentoxyskupinu, n-hexoxyskupinu, izohexoxyskupinu, n-heptoxyskupinu a n-oktoxyskupinu. Výhodný je priamy alebo rozvetvený alkoxyzvyšok s 1 až 6 uhlíkovými atómami a obzvlášť výhodný je priamy alebo rozvetvený alkoxyzvyšok s 1 až 4 uhlíkovými atómami.

Prípadne substituovaná alkoxyskupina s 1 až 8 uhlíkovými atómami, alkoxyskupina s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne alkoxyskupina s 1 až 4 uhlíkovými atómami, znamená v rámci predloženého vynálezu vyššie definovaný alkoxyzvyšok s 1 až 8, 1 až 6, prípadne 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorý môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný, obzvlášť nasledujúcimi substituentmi: atómom halogénu, ako je fluór, chlór, bróm alebo jód, kyanoskupinou, nitroskupinou, karboxylovou skupinou, hydroxyskupinou, priamou alebo rozvetvenou alkenylovou skupinou s 2 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne alkenylovou skupinou s 2 až 6 uhlíkovými atómami, obzvlášť alkenylovou skupinou s 2 až 4 uhlíkovými atómami, pričom alkenylový zvyšok môže byť prípadne sám substituovaný, priamou alebo rozvetvenou tioalkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, pričom tioalkylový zvyšok môže byť sám prípadne substituovaný, priamou alebo rozvetvenou mono-, di- a/alebo trihalogénalkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť trifluormetylovou skupinou, priamou alebo rozvetvenou mono-, di- a/alebo trihalogénalkoxylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, obzvlášť trifluorometoxyskupinou, acylovou skupinou, aminoskupinou, N-alkylaminoskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami a/alebo N-dialkylaminoskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, pričom alkyllový zvyšok samotný môže byť prípadne substituovaný a alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, pričom alkoxykarbonylový zvyšok môže byť prípadne sám substituovaný.

Cykloalkylová skupina s 3 až 7 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu všeobecne uhľovodíkový kruh s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ako je napríklad cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová,

cyklohexylová alebo cykloheptylová skupina.

Prípadne substituovaná cykloalkylová skupina s 3 až 7 uhlíkovými atómami znamená v rámci predloženého vynálezu všeobecne vyššie definovaný cykloalkylový zvyšok s 3 až 7 uhlíkovými atómami, ktorý môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne, obzvlášť alkylovým zvyškom s 1 až 8 uhlíkovými atómami, výhodne alkylovým zvyškom s 1 až 6 uhlíkovými atómami, celkom obzvlášť výhodne alkylovým zvyškom s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorý sám môže byť opäť raz alebo viackrát substituovaný, ako je definované vyššie.

Päťčlenný až šestčlenný heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru znamená v rámci predloženého vynálezu všeobecne monocyklický heteroaromát, ktorý je pripojený cez uhlíkový atóm kruhu heteroaromátu, prípadne tiež cez dusíkový atóm kruhu heteroaromátu. Ako príklady možno uviesť furanylovú (napríklad furán-2-ylovú a furán-3-ylovú), pyrolylovú (napríklad pyrol-1-ylovú, pyrol-2-ylovú a pyrol-3-ylovú), tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu. Výhodná je pyridylová, pyrimidylová, pyridazinylová, furanylová, imidazolylová a tiazolylová skupina.

Prípadne substituovaný päťčlenný až šestčlenný heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru znamená v rámci predloženého vynálezu všeobecne niektorý z vyššie definovaných heterocyklov, ktorý môže byť raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný nitroskupinou, aminoskupinou, guanidinoskupinou, aminokarbonylovou skupinou, atómom halogénu, výhodne chlórom alebo fluórom, prípadne ako je definované vyššie, substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, výhodne alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alebo prípadne, ako je uvedené vyššie, substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami.

Výhodné zlúčeniny sú v rámci predloženého vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, skupinu  $-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ , kde  $n = 1$  alebo  $2$ , atóm fluóru, chlóru alebo brómu, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo skupinu  $-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-SO_2-NR^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2R^8$ ,

pričom

$R^5$  znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, prípadne substituovanú fenyloxyskupinu alebo naftyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n$ -fenyl, kde  $n = 1$ ,  $2$  alebo  $3$ ,

pričom

fenylová alebo naftylová skupina môže byť anelovaná cez dva susedné kruhové atómy s prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, ktorý môže byť raz alebo viackrát substituovaný oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, prípadne substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

pričom prípadne heterocyklus a heteroarylový kruh môže byť cez dva susedné kruhové atómy anelovaný s prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a

$R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu alebo prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

alebo

$R^6$  a  $R^7$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom, na ktorý sú prípadne viazané, päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný oxoskupinou (=O), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

a

$R^8$  znamená skupinu  $NR^6R^7$ , pričom skupiny  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, fenyloxyskupinu alebo naftyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-$ fenyl, kde  $n = 1, 2$  alebo  $3$ ,

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát substituované hydroxyskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, kyanoskupinou, skupinou  $-C(O)-R^5$ , pričom  $R^5$  je definovaný vyššie, skupinou  $-C(O)-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-SO_2-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-SO_2-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^8$ , pričom  $n = 0$  až  $2$  a  $R^8$  je definovaný vyššie, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou fenyloxyskupinou alebo naftyloxyskupinou, prípadne substituovanou päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo päťčlenným až sedemčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý samotný môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, pričom prípadne môže byť heterocyklus alebo heteroarylový kruh

anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou,

alebo

$R^4$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaný, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkyllovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorý môže byť prípadne anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkyllovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ďalej uvedené významy:

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = CN, C(O)-OC_2H_5, 4-Br-C_6H_4-CO, 4-n-butyl-C_6H_4-CO$ , vodíkový atóm, fenylová skupina,  $C(O)-O-CH_2-C_6H_5, C(O)-O-CH_3, C(O)-OH, 2\text{-}oxo\text{-}benzopyranyl\text{-}3\text{-}karbonylová skupina, 4\text{-}Cl\text{-}C_6H_4-CO, 3\text{-}Br\text{-}C_6H_4-CO, 4\text{-}C_6H_5\text{-}C_6H_4-CO, 4\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-CO a 3,4\text{-}Cl_2\text{-}C_6H_3-CO}$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4\text{-}Br\text{-}C_6H_4-NH-CO, 2\text{-}oxo\text{-}benzopyranyl\text{-}3\text{-}karbonyl a 4\text{-}Cl\text{-}C_6H_4-CO$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4\text{-}CH_3\text{-}C_6H_4-CO$ , vodíkový atóm, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl,  $(CH_2)_3-CH_3$  a  $4\text{-}C_6H_5\text{-}C_6H_4$ ;
- $R^1 = R^2 = R^3 =$  vodíkový atóm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina, kyanoskupina a 2-naftylová skupina;

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-butoxyskupina;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C(O)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH=CH<sub>2</sub>, C(O)-NH<sub>2</sub>, vodíkový atóm, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, C(O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C(O)-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl, C(O)-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a kyanoskupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-bróm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-OCH<sub>3</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-fluór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a kyanoskupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-chlór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  2-naftylová skupina a metylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OCH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  naftylová skupina a metylová skupina a
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-NO<sub>2</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinu  $-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ , kde  $n = 1$ , atóm fluóru alebo chlóru, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo skupinu  $-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-SO_2-NR^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2R^8$ , pričom

$R^5$  znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkyllovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkyllovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxykskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, prípadne substituovanú fenyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-phenyl$ , kde  $n = 1$ , pričom

fenylová skupina môže byť anelovaná cez dva susedné kruhové atómy s prípadne substituovanou cykloalkyllovou skupinou s 5 až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, ktorý môže byť raz alebo viackrát substituovaný oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru alebo chlóru, prípadne substituovanou alkyllovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo alkoxykskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená prípadne substituovanú päťčlennú až šestčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrnujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, zvolenú zo skupiny zahrnujúcej furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu,

pričom prípadne heterocyklus a heteroarylový kruh môže byť cez dva susedné kruhové atómy anelovaný s prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkyllovou skupinou s 5 až 6 uhlíkovými atómami,

a

$R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorá je zvolená zo skupiny zahrňujúcej furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu, alebo

$R^6$  a  $R^7$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom, na ktorý sú prípadne viazané, päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovako alebo rôzne substituovaný oxoskupinou (=O), atómom fluóru alebo chlóru, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

a

$R^8$  znamená skupinu  $NR^6R^7$ , pričom skupiny  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, fenyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n\text{-fenyl}$ , kde  $n = 1$ ,

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát substituované hydroxyskupinou, atómom fluóru alebo chlóru, kyanoskupinou, skupinou  $-C(O)-R^5$ , pričom  $R^5$  je definovaný vyššie, skupinou  $-C(O)-NR^6R^7$ , pričom

$R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-C(O)-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-SO_2-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-SO_2-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^8$ , pričom  $n = 0$  až 2 a  $R^8$  je definovaný vyššie, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou fenyloxyskupinou, prípadne substituovanou päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, vybranou zo skupiny zahrňujúcej furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu, prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo päťčlenným až sedemčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý samotný môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru alebo chlóru, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

pričom prípadne môže byť heterocyklus alebo heteroarylový kruh anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou skupinou,

alebo

$R^4$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaný, rovnako alebo rôzne oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru alebo chlóru, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

ktorý môže byť prípadne anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s

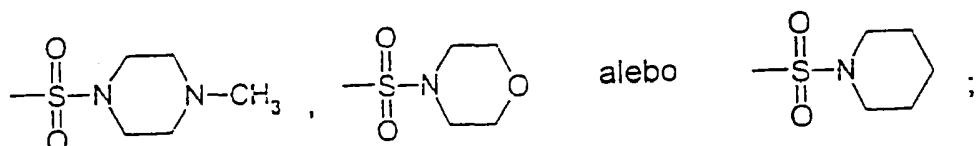
pripadne substituovanou fenylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou s 5 až 6 uhlíkovými atómami, a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> a R<sup>4</sup> ďalej uvedené významy:

- R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = vodíkový atóm; R<sup>3</sup> = para-OH; R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>-Z, pričom Z = CN, C(O)-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-n-butyl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, vodíkový atóm, fenylová skupina, C(O)-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C(O)-O-CH<sub>3</sub>, C(O)-OH, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonylová skupina, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO a 3,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CO;
- R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = vodíkový atóm; R<sup>3</sup> = meta-OH; R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>-Z, pričom Z = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl a 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO;
- R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = vodíkový atóm; R<sup>3</sup> = para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>-Z, pričom Z = 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, vodíkový atóm, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub> a 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;
- R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = vodíkový atóm; R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>-Z, pričom Z = metylová skupina a kyanoskupina;
- R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = vodíkový atóm; R<sup>3</sup> = para-butoxyskupina; R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>-Z, pričom Z = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C(O)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH=CH<sub>2</sub>, C(O)-NH<sub>2</sub>, vodíkový atóm, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, C(O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C(O)-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl, C(O)-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a kyanoskupina;
- R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = vodíkový atóm; R<sup>3</sup> = meta-fluór; R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>-Z, pričom Z = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a kyanoskupina;
- R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = vodíkový atóm; R<sup>3</sup> = para-chlór; R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>-Z, pričom Z = metylová skupina;
- R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = vodíkový atóm; R<sup>3</sup> = para-OCH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>-Z, pričom Z = metylová skupina a
- R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = vodíkový atóm; R<sup>3</sup> = meta-NO<sub>2</sub>; R<sup>4</sup> = -CH<sub>2</sub>-Z, pričom Z = metylová skupina.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, metylovú skupinu, trifluormetylovú skupinu, metoxyskupinu, zvyšky vzorcov  $-O-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-O-CH_2-COOH$  alebo  $-O-CH_2-CH=CH_2$ , atóm fluóru, chlóru alebo brómu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C(O)-CH_3$ ,  $-O-C(O)-CH_3$  alebo  $-O-C(O)-C_2H_5$ , zvyšky vzorcov:



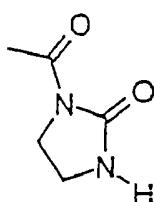
a  $-NH-SO_2CH_3$  alebo  $-NH-SO_2C_6H_5$

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou  $-C(O)-OCH_3$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)HNCH_3$ ,  $-C(O)-HNC_2H_5$ ,  $-C(O)HNC_6H_5$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(O)NHCH_3$ ,  $-NHC(O)NHC_2H_5$ ,  $-NHC(O)OCH_3$ ,  $-NHC(O)OC_2H_5$ ,  $-SO_2-NH_2$ ,  $-NH-SO_2-CH_3$ ,  $-NH-SO_2-C_2H_5$  alebo  $-OCH_3$ , fenylovou skupinou, ktorá môže byť substituovaná nitroskupinou, kyanoskupinou, atómom fluóru, metoxyskupinou, difluormetoxyskupinou, metoxykarbonylovou skupinou alebo p-tolylsulfonylmetylovou skupinou, pyridylovou, furylovou, imidazolylovou, benzimidazolylovou alebo tiazolylovou skupinou, ktoré môžu byť substituované raz alebo viackrát metylovou skupinou, nitroskupinou alebo atómom chlóru, oxadiazolylovou skupinou, ktorá môže byť substituovaná fenylovou alebo

metoxyfenylovou skupinou,

alebo zvyškom vzorca:



alebo

$R^4$  znamená alylovú skupinu alebo 3,3-dimethylalylovú skupinu,

a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

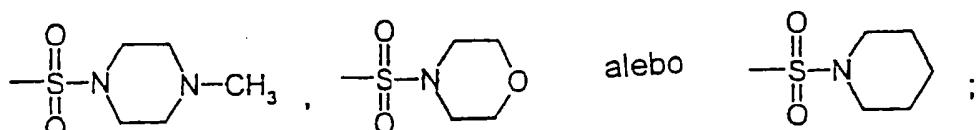
pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ďalej uvedené významy:

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  vodíkový atóm,  $C_6H_5$  a  $C(O)-O-CH_3$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  vodíkový atóm;
- $R^1 = R^2 = R^3 =$  vodíkový atóm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-fluór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = C(O)-NH_2$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-chlór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina;

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OCH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom Z = metylová skupina a
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-NO<sub>2</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom Z = metylová skupina.

Celkom obzvlášť výhodné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, zvyšky vzorcov -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH, -O-CH<sub>2</sub>-COOH alebo -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, atóm fluóru alebo chlóru, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny -C(O)OH alebo -C(O)OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, -O-C(O)-CH<sub>3</sub> alebo -O-C(O)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, zvyšky vzorcov:

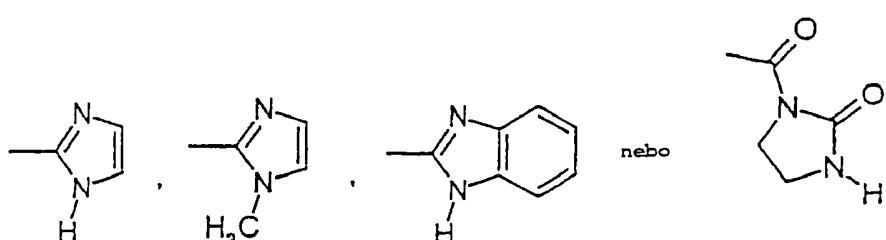


a -NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> alebo -NH-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou -C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)HNCH<sub>3</sub>, -C(O)-HNC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)HNC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(O)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC(O)OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> alebo -OCH<sub>3</sub>,

fenylovou skupinou, orto-nitrofenylovou skupinou alebo zvyškom vzorca:



alebo

$R^4$  znamená alylovú skupinu,

a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

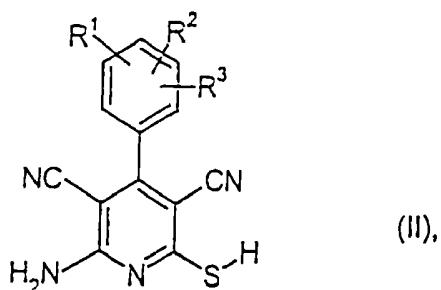
pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ďalej uvedené významy:

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  vodíkový atóm,  $C_6H_5$  a  $C(O)-O-CH_3$ ,
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  vodíkový atóm;
- $R^1 = R^2 = R^3 =$  vodíkový atóm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-fluór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = C(O)-NH_2$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-chlór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OCH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina a
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-NO<sub>2</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina.

Predmetom predloženého vynálezu je ďalej tiež spôsob výroby zlúčení všeobecného vzorca I.

Podľa prvého variantu spôsobu podľa predloženého vynálezu sa výroba zlúčení všeobecného vzorca I vykonáva tak, že sa:

zlúčeniny všeobecného vzorca II:



v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  vyššie uvedený význam,

nechajú reagovať so zlúčeninami všeobecného vzorca III:

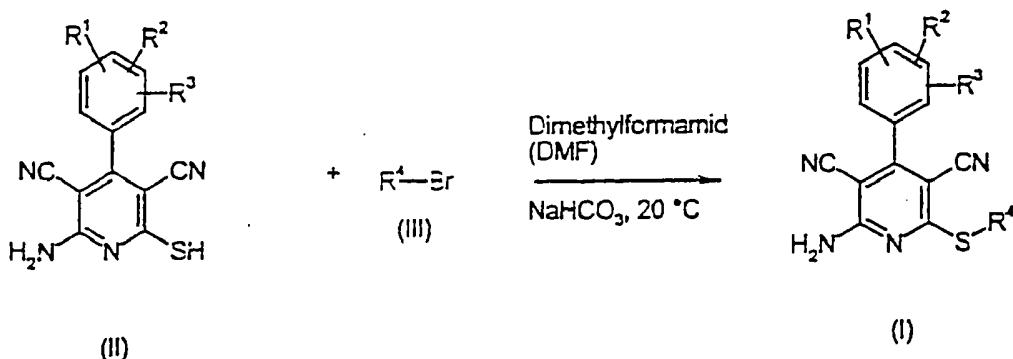


v ktorom má  $R^4$  vyššie uvedený význam a

X znamená nukleofúgnu skupinu, výhodne atóm halogénu, obzvlášť chlóru, brómu alebo jódu alebo mesylát, tosylát, triflát alebo 1-imidazolyl,

v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti bázy.

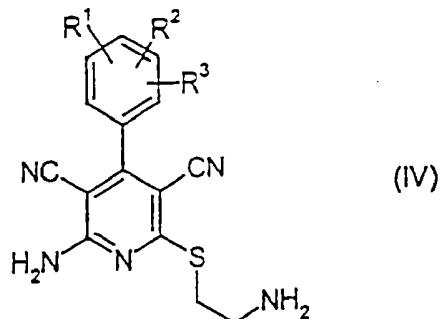
Vyššie uvedený spôsob možno napríklad znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy:



V prípade, že vo všeobecnom vzorci I znamená  $R^4$  alkyllovú skupinu, substituovanú zvyškami  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-NR^6-C(O)-NR^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2-R^8$ , pričom zvyšky  $R^6$ ,  $R^7$  a  $R^8$  majú vyššie uvedený význam,

sa môžu podľa druhého variantu spôsobu podľa predloženého vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I tiež alternatívne vyrobiť tak, že sa najprv nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca II s 2-brómetylamínom na

zlúčeniny všeobecného vzorca IV:



a tieto sa potom nechajú reagovať so zlúčeninami všeobecného vzorca V:



v ktorom:

$R^9$  znamená skupinu  $-C(O)-R^8$ ,  $-C(O)-O-R^8$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-SO_2-R^8$ , pričom  $R^8$  je definovaný vyššie a

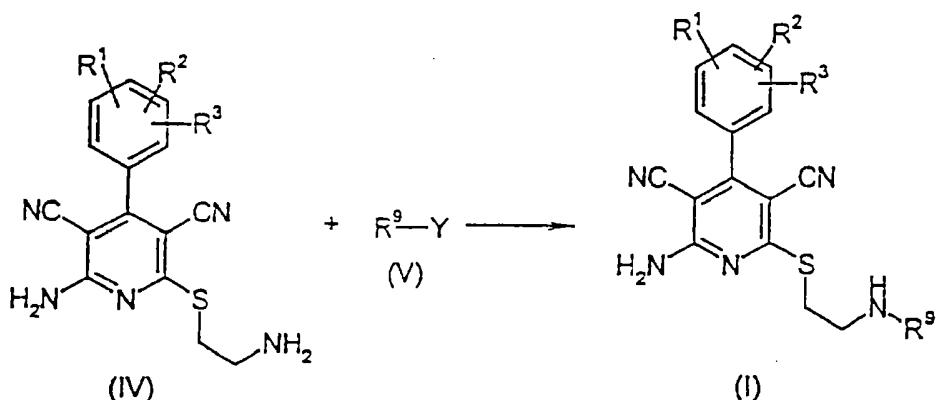
$Y$  znamená nukleofágnu skupinu, výhodne atóm halogénu, obzvlášť chlóru, brómu alebo jódu alebo mezylát, tozylát, triflát alebo 1-imidazolyl, alebo tiež

$R^9$  má význam  $R^6$  a

$Y$  znamená skupinu  $O=C=N-$ ,

v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti bázy.

Vyššie opísaný druhý variant spôsobu podľa predloženého vynálezu sa môže napríklad znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy:



Nukleofúgna skupina X, niekedy označovaná tiež ako odštiepiteľná alebo nahraditeľná skupina, sa môže do reakcie privádzať separátne alebo sa tiež môže generovať *in situ* pomocou bežných metód, napríklad pomocou tzv. Mitsunobuovej reakcie.

Ako rozpúšťadlá pre spôsoby podľa predloženého vynálezu sú vhodné všetky organické rozpúšťadlá, ktoré sú za daných reakčných podmienok inertné. K týmto patria alkoholy, ako je metylalkohol, etylalkohol a izopropylalkohol, ketóny, ako je acetón a metyletylketon, acyklické a cyklické étery, ako je dietyléter a tetrahydrofuran, estery, ako je etylester kyseliny octovej alebo butylester kyseliny octovej, uhľovodíky, ako je benzén, xylén, toluén, hexán alebo cyklohexán, ďalej dimetylformamid, acetonitril, pyridín, dimethylsulfoxid (DMSO), chlórované uhľovodíky, ako je dichlórmethán, chlórbenzén alebo dichlóretán alebo triamid kyseliny hexamethylfosforečnej. Rovnako je ako rozpúšťadlo vhodná voda. Obzvlášť výhodný je dimetylformamid. Rovnako je možné použiť zmesi vyššie uvedených rozpúšťadiel.

Ako bázy sú vhodné bežné anorganické alebo organické bázy. K týmto patria výhodne hydroxidy alkalických kovov, ako je napríklad hydroxid sodný alebo hydroxid draselný, uhličitan alkaličkých kovov, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný alebo hydrogenuhličitan draselný, metanolát sodný alebo draselný, etanolát sodný alebo draselný, *terc*-butylát draselný, amidy, ako je amid sodný, lítium-bis-(trimetylsilyl)amid alebo

lítiumdiizopropylamid, organokovové zlúčeniny, ako je butyllitium alebo fenyllitium, ale tiež amíny, ako je triethylamín a pyridín. Výhodné sú uhličitaný a hydrogenuhličitaný alkalických kovov.

Bázy sa pri tom používajú v množstve 1 až 10 mol, výhodne 1 až 5 mol, obzvlášť 1 až 4 mol, vztiahnuté na 1 mol zlúčenín všeobecného vzorca II, prípadne III.

Reakcie sa vykonávajú všeobecne pri teplote v rozmedzí -78 °C až teplota varu pod spätným chladičom, výhodne v rozmedzí -78 °C až 40 °C, obzvlášť pri teplote miestnosti.

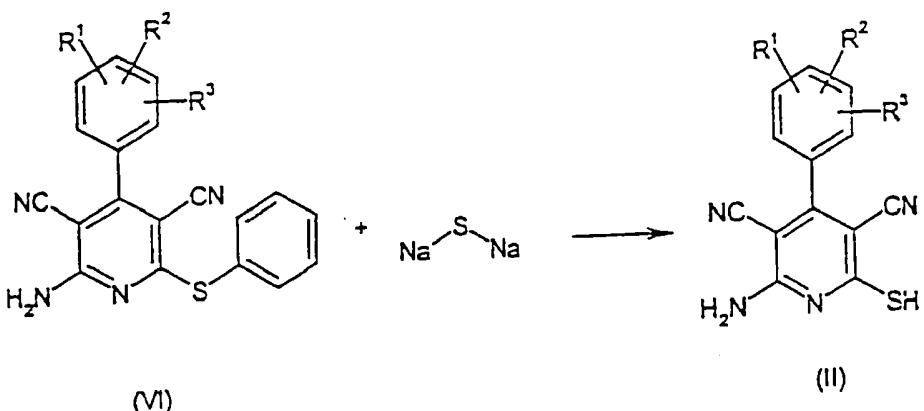
Reakcie sa môžu vykonávať za normálneho, zvýšeného alebo zníženého tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecne sa pracuje za normálneho tlaku.

Odborníkom sú bežné mnohé obmeny vyššie uvedených podmienok, ktoré sú obvyklé v bežnej odbornej praxi a neprekračujú rámec predloženého vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sú odborníkom rovnako známe alebo sú vyrabiteľné pomocou bežných, z literatúry známych metód. Obzvlášť možno poukázať na nasledujúce publikácie, ktorých obsah je tu zahrnutý:

- Dyachenko a kol., Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, č. 7, 1997, str. 1014 až 1017 a Vol. 34, č. 4, 1998, str. 557 až 563;
- Dyachenko a kol., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, č. 2, 1998, str. 188 až 194;
- Qintela a kol., European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, str. 887 až 897;
- Kandeel a kol., Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107 až 111 (1987).

Zlúčeniny všeobecného vzorca II sa môžu tiež vyrobiť zo zlúčenín všeobecného vzorca VI reakciou so sírnikom alkalického kovu. Táto výrobná metóda sa môže znázorniť pomocou nasledujúcej reakčnej schémy:



Ako sulfid alkalického kovu sa výhodne použije sulfid sodný v množstve 1 až 10 mol, výhodne 1 až 5 mol, vztiahnuté na 1 mol zlúčenín všeobecného vzorca VI.

Ako rozpúšťadlá sú vhodné všetky organické rozpúšťadlá, ktoré sú za reakčných podmienok inertné. K týmto patria N,N-dimetylformamid, N-metyl-pyrolidinón, triamid kyseliny hexametylfosforečnej, pyridín a acetonitril. Obzvlášť výhodný je N,N-dimetylformamid. Rovnako je možné použiť zmesi vyššie uvedených rozpúšťadiel.

Reakcia sa vykonáva všeobecne pri teplote v rozmedzí 20 °C až teplota varu pod spätným chladičom, výhodne v rozmedzí 20 °C až 120 °C, obzvlášť v rozmedzí 60 °C až 100 °C.

Reakcia sa môže vykonávať za normálneho, zvýšeného alebo zniženého tlaku, napríklad v rozmedzí 0,05 až 0,5 MPa. Všeobecne sa pracuje za normálneho tlaku.

Pre odborníkov sú bežné mnohé obmeny vyššie uvedených podmienok, ktoré sú zvyčajné v bežnej odbornej praxi a neprekračujú rámec predloženého vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sú odborníkom rovnako známe alebo sú vyrabiteľné pomocou bežných, z literatúry známych metód. Obzvlášť možno poukázať na publikáciu Kambe a kol., *Synthesis*, 531 (1981), ktorej obsah je tu zahrnutý.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III alebo V sú buď komerčne dostupné alebo sú odborníkom známe alebo vyrobiteľné pomocou bežných metód.

Prekvapujúco vykazujú zlúčeniny všeobecného vzorca I nepredpokladateľné cenné spektrum farmakologického účinku, a preto sú obzvlášť vhodné na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení.

V súčasnosti sa teda nečakane zistilo, že látky vyššie uvedeného všeobecného vzorca I sú vhodné na profylaxiu a/alebo ošetrenie celého radu ochorení, ako sú napríklad obzvlášť ochorenia srdcového obehového systému (kardiovaskulárne ochorenia), ochorenia urogenitálnej oblasti, ochorenia dýchacích ciest, inflamatórne a neuroinflamatórne ochorenia, diabetes, najmä diabetes mellitus, rakovina a konečne tiež neurodegeneratívne ochorenia, ako je napríklad Parkinsonova choroba, ako i bolestivé stavy.

V zmysle predloženého vynálezu je možné pod ochoreniami srdcového obehového systému, prípadne kardiovaskulárnymi ochoreniami, chápať napríklad obzvlášť nasledujúce ochorenia: koronárne ochorenie srdca, hypertónia (vysoký krvný tlak), restenózy, ako je napríklad restenóza po balondilatácii periférnych krvných ciev, arterioskleróza, tachykardia, arytmia, ochorenia periférnych a kardiálnych ciev, stabilná a instabilná angína pectoris a kmitanie komory.

Ďalej sú vhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I tiež na redukciu infarktom zasiahnejcej oblasti myokardu.

Ďalej sú tiež vhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I na ošetrenie a profylaxiu tromboembolytických ochorení a ischémií, ako je infarkt myokardu, mozgová mŕtvica transitorické ischemické ataky.

Ďalšou indikačnou oblasťou, pre ktorú sú zlúčeniny všeobecného vzorca I vhodné, je profylaxia a/alebo terapia ochorení urogenitálnej oblasti, ako je napríklad podráždenie močového mechúra, erektilná dysfunkcia a ženská sexuálna dysfunkcia, okrem toho ale tiež profylaxia a/alebo terapia inflamatórnych ochorení, ako je napríklad astma a zápalové dermatózy, neuroinflamatórnych ochorení centrálneho nervového systému, ako sú napríklad stavy po mozgovom infarkte, Alzheimerovej choroby, ďalej neurodegeneratívnych ochorení, ako je Parkinsonova choroba, ako i

bolestivých stavov.

Ďalšou indikačnou oblasťou sú ochorenia dýchacích ciest, ako je napríklad astma, chronická bronchitída, zápal plúc, bronchiektáza, cystická fibróza (mukoviszidózna) a pulmonálna hypertónia.

Ďalej prichádzajú zlúčeniny všeobecného vzorca I tiež do úvahy na profylaxiu a/alebo terapiu fibrózy pečene a cirhózy pečene.

Konečne prichádzajú zlúčeniny všeobecného vzorca I do úvahy tiež na profylaxiu a/alebo terapiu diabetes, obzvlášť diabetes mellitus.

Predmetom predloženého vynálezu je teda tiež použitie látok všeobecného vzorca I na výrobu liečiv a farmaceutických prípravkov na profylaxiu a/alebo ošetrenie vyššie uvedených prejavov ochorení.

Predložený vynález sa týka ďalej spôsobu profylaxie a/alebo ošetrenia vyššie uvedeného súhrnu ochorení pomocou látok všeobecného vzorca I.

Farmaceutická účinnosť vyššie uvedených zlúčenín všeobecného vzorca I sa dá objasniť ich účinkom ako selektívnych ligandov na jednotlivé subtypy alebo viacero subtypov adenozinových receptorov, obzvlášť ako selektívne ligandy na adenozin-A1-, adenozin-A2a- a adenozin-A2b-receptory, výhodne ako selektívne ligandy na adenozin-A1- a/alebo adenozin-A2b-receptory.

Ako „selektívne“ sa v rámci predloženého vynálezu označujú také ligandy adenozinových receptorov, u ktorých možno pozorovať jednak výrazný účinok na jednom alebo viacerých subtypoch adenozinových receptorov a jednak žiaden alebo výrazne slabší účinok na jednom alebo viacerých subtypoch adenozinových receptorov, pričom so zreteľom na testovacie metódy pre selektivitu účinku sa berie ohľad na testovacie metódy, opísané v odseku A.II.

V porovnaní s ligandmi adenozínových receptorov podľa stavu techniky pôsobia látky všeobecného vzorca I oveľa selektívnejšie. Tak pôsobia napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R<sup>4</sup> znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná skupinou vzorca -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, pričom R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm alebo prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 3 uhlíkovými atómami, všeobecne selektívne na adenozín-A2b-receptory.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R<sup>4</sup> znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná jednou alebo viacerými hydroxyskupinami, pôsobia na druhej strane všeobecne selektívne na adenozín-A1-receptory.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R<sup>4</sup> znamená alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je substituovaná imidazolylovou skupinou alebo prípadne substituovanou benzyllovou skupinou, pôsobia opäť všeobecne selektívne na adenozín-A1- a adenozín-A2b-receptory.

Táto receptorová selektivita sa dá zistiť biochemickým meraním intracelulárnej transportnej látky cAMP v bunkách, ktoré exprimujú len jeden subtyp adenozínových receptorov. V prípade agonistov sa pritom pozoruje vzostup obsahu intracelulárnej cAMP, v prípade antagonistov úbytok obsahu intracelulárnej cAMP, po predchádzajúcej stimulácii adenozínom alebo adenozínu podobnými látkami (pozri publikácia B. Kull, G. Arslan, C. Nilsson, C. Owman, A. Lorenzen, U. Schwabe, B. B. Fredholm, „Differences in the order of potency for agonists but not antagonists at human and rat adenosine A2A receptors“, Biochem. Pharmacol., 57 (1999), str. 65 až 75; a S. P. Alexander, J. Cooper, J. Shine, S. J. Hill, „Characterization of the human brain putative A2B adenosine receptor expressed in Chinese hamster ovary (CHO.A2B4) cells“, Br. J. Pharmacol., 119 (1996), str. 1286 až 1290, pričom tieto publikácie sú tu výslovne zahrnuté).

Ďalej je predmetom predloženého vynálezu tiež použitie selektívnych ligandov adenozínových receptorov, obzvlášť selektívnych adenozín-A1-, adenozín-A2a- a/alebo adenozín-A2b-receptorových ligandov, na výrobu liečiv

a farmaceutických prípravkov na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení, ako sú napríklad ochorenia srdcového obeholového systému (kardiovaskulárne ochorenia), ochorenia urogenitálnej oblasti, ochorenia dýchacích ciest, inflamatórne a neuroinflamatórne ochorenia, neurodegeneratívne ochorenia, diabetes, obzvlášť diabetes mellitus, fibróza pečene, cirhóza pečene a rakovina, pričom so zreteľom na jednotlivé indikačné oblasti sa poukazuje tiež na vyššie uvedené.

Tak sú vhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa selektívne viažu na adenosín-A1-receptory, výhodne na protekciu myokardu a na profylaxiu a/alebo ošetrenie tachykardií, arytmii predsiene, srdcovej nedostatočnosti, akútne zlyhanie obličiek, diabetes, ako i bolestivých stavov. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa selektívne viažu na adenosín-A2a-receptory, sú na druhej strane vhodné na profylaxiu a/alebo ošetrenie tromboembolických ochorení, neurodegeneratívnych ochorení, ako je Parkinsonova choroba, ako i na liečenie rán. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa selektívne viažu na adenosín-A2b-receptory, sú vhodné obzvlášť na profylaxiu a/alebo terapiu fibrózy pečene, srdcového infarktu, neuroinflamatórnych ochorení, Alzheimerovej choroby, urogenitálnej inkontinencie, ako i ochorení dýchacích ciest, ako je napríklad astma a chronická bronchítida.

Ďalším predmetom predloženého vynálezu sú ďalej liečivá a farmaceutické prípravky, ktoré obsahujú aspoň jeden selektívny adenosín- a/alebo adenosín-A2b-receptorový ligand, výhodne aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I, spoločne s jednou alebo viacerými farmakologicky neškodnými pomocnými alebo nosnými látkami, ako i ich použitie k vyššie uvedeným účelom.

Na aplikáciu zlúčení všeobecného vzorca I prichádzajú do úvahy všetky bežné aplikačné formy, to znamená teda orálne, parenterálne, inhalatívne, nazálne, sublinguálne, rektálne alebo zvonka, ako napríklad transdermálne. Obzvlášť výhodná je aplikácia orálna alebo parenterálna. Pri parenterálnej aplikácii možno uviesť obzvlášť intravenóznu, intramuskulárnu a subkutánnu aplikáciu, napríklad ako subkutánny depot. Celkom obzvlášť výhodná je orálna

aplikácia.

Pri tom sa môžu účinné látky aplikovať samotné alebo vo forme prípravkov. Na orálnu aplikáciu sú vhodné ako prípravky okrem iného tablety, kapsuly, pelety, dražé, pilulky, granuláty, pevné a kvapalné aerosóly, sirupy, emulzie, suspenzie a roztoky. Pritom sa musí účinná látka vyskytovať v takom množstve, aby sa dosiahol terapeutický účinok. Zvyčajne sa účinná látka vyskytuje v koncentráции 0,1 až 100 % hmotnostných, obzvlášť 0,5 až 90 % hmotnostných, výhodne 5 až 80 % hmotnostných. Obzvlášť by mala koncentrácia účinnej látky byť 0,5 až 90 % hmotnostných, to znamená, že by mala byť účinná látka prítomná v množstve, ktoré je dostatočné na dosiahnutie daného účinného priestoru dávky.

Na tento účel sa môžu účinné látky previesť známymi spôsobmi na bežné prípravky. Toto sa vykonáva s použitím inertných, netoxickejých, farmaceuticky vhodných nosičov, pomocných látok, rozpúšťadiel, vehikúl, emulgátorov a/alebo dispergačných činidiel.

Ako pomocné látky možno napríklad uviesť: vodu, netoxicke organické rozpúšťadlá, ako sú napríklad parafíny, rastlinné oleje (napríklad sezamový olej), alkoholy (napríklad etylalkohol a glycerol), glykoly (napríklad polyetylénglykol), pevné nosiče, ako sú prírodné alebo syntetické horninové mûčky (napríklad mastenec alebo kremičitan), cukor (napríklad mliečny cukor), emulgačné prostriedky, dispergačné prostriedky (napríklad polyvinylpyrolidón) a mazivá (napríklad síran horečnatý).

V prípade orálnej aplikácie môžu tablety obsahovať samozrejme tiež prísady, ako je citrát sodný, spoločne s príasadami, ako sú škroby, želatína a podobne. Vodné prípravky na orálnu aplikáciu sa môžu ďalej upraviť tiež látkami zlepšujúcimi chut' alebo farbivami.

Všeobecne sa ukázalo ako výhodné aplikovať pri parenterálnej aplikácii kvôli dosiahnutiu účinných výsledkov množstvo účinnej látky asi 0,1 µg/kg až asi 10 000 µg/kg, výhodne asi 1 µg/kg až asi 1000 µg/kg, obzvlášť asi 1 µg/kg až asi 100 µg/kg telesnej hmotnosti. Pri orálnej aplikácii je toto množstvo asi 0,1

mg/kg až asi 10 mg/kg, výhodne asi 0,5 mg/kg až asi 5 mg/kg, obzvlášť asi 0,5 mg/kg až asi 5 mg/kg telesnej hmotnosti.

Napriek tomu môže byť ale potrebné sa od uvedených množstiev odchýliť, a síce v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta, aplikačnej cesty, individuálneho správania voči účinnej látke, typu prípravku a okamihu, prípadne intervalu aplikácie.

Predložený vynález je objasnený pomocou nasledujúcich príkladov vyhotovení, ktoré však vynález nijako neobmedzujú, ale slúžia na to, aby bol vynález lepšie pochopený.

### **Príklady uskutočnenia vynálezu**

#### A. Hodnotenie fyziologického účinku

##### I. Dôkaz kardiovaskulárneho účinku Langendorff-Herz u krýs

Narkotizovaným krysmi sa po otvorení hrudnej dutiny rýchlo odoberie srdce a zavedie sa do konvenčnej Langendorffovej aparátury. Koronárna artéria sa objemovo konštantne (10 ml/min) perfunduje a pri tom sa vyskytujúci perfúzny tlak sa registruje zodpovedajúcim tlakovým záznamovým zariadením. Zniženie perfúzneho tlaku v tomto usporiadanej zodpovedá relaxácii koronárnej artérie. Súčasne sa cez balón, zavedený do ľavej srdcovej komory, a ďalšie tlakové záznamové zariadenie meria tlak, vznikajúci v srdci v priebehu každej kontrakcie. Frekvencia izolovaného bijúceho srdca sa zistuje výpočtom z počtu kontrakcií na časovú jednotku.

V tomto usporiadanej pokusu sa získajú nasledujúce hodnoty pre koronárny perfúzny tlak (percentuálne uvádzané hodnoty sa týkajú percentuálneho zníženia koronárneho perfúzneho tlaku pri zodpovedajúcej koncentráции):

	Percentuálny pokles koronárneho perfúzneho tlaku pri koncentrácií	
Zlúčenina vzorca I		
	$10^{-7}$ g/ml	$10^{-6}$ g/ml
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-CH}_3$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH(OH)(CH}_2\text{OH)}$ (zlúčenina z pr. A 198)	nepozoroval sa žiadny efekt	ca. 26 %
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-CH}_3$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-fenyl}$ (zlúčenina z pr. A 189)	nepozoroval sa žiadny efekt	ca. 37 %
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{meta-OH}$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (zlúčenina z pr. A 43)	ca. 42 %	ca. 68 %
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (zlúčenina z pr. A 21)	ca. 40 %	ca. 75 %
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = 2\text{-imidazolylmetyl}$ (zlúčenina z pr. A 379)	ca. 64 %	ca. 63 %

Testované látky nemali v uvedených koncentráciách ani účinok na v priebehu kontrakcie vznikajúci tlak v ľavej srdcovej komore, ani na srdcovú frekvenciu. Tým sa mohlo ukázať, že látky pôsobia selektívne iba na koronárne prekryvenie.

## II. Dôkaz receptorovej selektivity (adenozín-A1-, A2a-, A2b- a A3-receptorovej selektivity)

Bunky permanentnej línie CHO (Chinese Hamster Ovary) sa stabilne transfikujú cDNA pre adenosín-receptorové subtypy A1, A2a, A2b a A3. Väzba látok A2a- alebo A2b-receptorových subtypov sa zisťuje meraním intracelulárneho obsahu cAMP v týchto bunkách pomocou konvenčného rádioimunologického assay (cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburg, Deutschland).

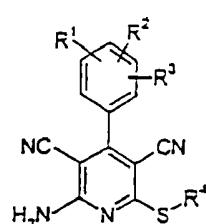
V prípade účinku látok ako agonistov dochádza ako prejav väzby látok k vzostupu intracelulárneho obsahu cAMP. Ako referenčná zlúčenina slúži v tomto experimente adenosín-analógna zlúčenina NECA (5-N-etylkarboxamido-adenozín), ktorá nie je selektívna, ale s vysokou afinitou sa viaže na všetky adenosín-receptorové subtypy a má agonistický účinok (Klotz, K. N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B. B., Lohse, M. J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells. Naunyn Schmiederbergs Arch Pharmacol., 357 (1998), 1 až 9).

Adenosín-receptory A1 a A3 sú viazané na Gi-proteín, to znamená, že stimulácia týchto receptorov vedie k inhibícii adenylátcyklázy, a tým k zníženiu hladiny intracelulárnej cAMP. Kvôli identifikácii A1/A3-receptor-agonistov sa adenylátcykláza stimuluje forskolínom. Prídavná stimulácia A1/A3-receptorov inhibuje však adenylátcyklázu, takže A1/A3-receptor-agonisty sa môžu detektovať cez pomerne nepatrny obsah cAMP v bunkách.

Kvôli dôkazu antagonistického účinku adenosínových receptorov sa zodpovedajúcim receptorom transfikované, rekombinantné bunky predstimulovali pomocou NECA a skúšal sa účinok látok na redukciu

intracelulárneho obsahu cAMP touto predstimuláciou. Ako referenčná zlúčenina slúži v tomto experimente XAC (xanthine amine congener), ktorá nie je selektívna, ale viaže sa s vysokou afinitou na všetky subtypy adenozínových receptorov a vykazuje antagonistický účinok (Müller, C. E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501 - 530),

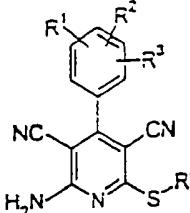
V nasledujúcich experimentoch sa zisťoval obsah intracelulárnej cAMP v CHO-bunkách, ktoré sa transfikovali cDNA pre A2b-receptor. Uvádza sa percentuálna cAMP-koncentrácia vo všetkých bunkách jamky mikrotitračnej doštičky, vztiahnuté na kontrolnú hodnotu bez pôsobenia substancie:

	Koncentrácia intracelulárnej cAMP v % pri koncentrácií				
Zlúčenina vzorca I	$10^{-9}$ M	$10^{-8}$ M	$10^{-7}$ M	$10^{-6}$ M	$10^{-5}$ M
 NECA (referenčná)	363	340	858	1226	1263
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-C(O)NH}_2$ (zlúčenina z pr. A 1)			837	947	900
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (zlúčenina z pr. A 21)			253	432	384
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{meta-OH}$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (zlúčenina z pr. A 43)			347	674	784
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{meta-OH}$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)OH}$ (zlúčenina z pr. A 46)			463	716	753
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (zlúčenina z pr. A 104)	100	178	438	586	571
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = 2\text{-imidazolylmetyl}$ (zlúčenina z pr. A 379)	870	846	861	936	1140

Pôsobenie všetkých substancií sa mohlo v týchto experimentoch blokovať neselektívnymi, ale pre adenozínové receptory vysoko špecifickými

antagonistami XAC.

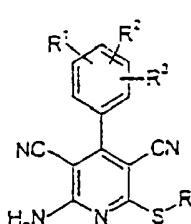
V nasledujúcich experimentoch sa určoval intracelulárny cAMP-obsah v CHO-bunkách, ktoré sa transfikovali cDNA pre A2a-receptor. Uvádza sa percentuálna cAMP-koncentrácia vo všetkých bunkách jamky mikrotitračnej doštičky, vztiahnuté na kontrolnú hodnotu bez pôsobenia substancie.

	Koncentrácia intracelulárnej cAMP v % pri koncentrácií				
Zlúčenina vzorca I	$10^{-9}$ M	$10^{-8}$ M	$10^{-7}$ M	$10^{-6}$ M	$10^{-5}$ M
 NECA (referenčná)	585	800	1301	1992	2075
R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H R <sup>3</sup> = para-OH R <sup>4</sup> = -CH <sub>2</sub> -C(O)NH <sub>2</sub> (zlúčenina z pr. A 1)			92	117	208
R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H R <sup>3</sup> = para-OH R <sup>4</sup> = -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH (zlúčenina z pr. A 21)			143	117	
R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H R <sup>3</sup> = meta-OH R <sup>4</sup> = -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH (zlúčenina z pr. A 43)			117	200	317
R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H R <sup>3</sup> = meta-OH R <sup>4</sup> = -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )OH (zlúčenina z pr. A 46)			67	108	183
R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H R <sup>3</sup> = H R <sup>4</sup> = -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH (zlúčenina z pr. A 104)	104	107	107	146	212
R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = H R <sup>3</sup> = para-OH R <sup>4</sup> = 2-imidazolylmethyl (zlúčenina z pr. A 379)	93	160	218	235	291

Pôsobenie všetkých substancií mohlo byť v týchto experimentoch blokované neselektívnymi, ale pre adenozínové receptory vysoko špecifickými

antagonistami XAC.

V nasledujúcich experimentoch sa určoval intracelulárny cAMP-obsah v CHO-bunkách, ktoré sa transfikovali cDNA pre A1-receptor. Uvádza sa percentuálna cAMP-koncentrácia vo všetkých bunkách jamky mikrotitračnej doštičky, vztiahnuté na kontrolnú hodnotu bez pôsobenia substancie, ale po predstimulácii 1  $\mu$ M forskolínu po 15 minútach (cAMP-obsah bez predstimulácie forskolínom je pri týchto meraniach 18 %):

	Koncentrácia intracelulárnej cAMP v % pri koncentrácií		
Zlúčenina vzorca I	$10^{-7}$ M	$10^{-6}$ M	$10^{-5}$ M
 $R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{meta-OH}$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (zlúčenina z pr. A 43)	24	24	28
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (zlúčenina z pr. A 104)	18	24	22
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = \text{para-OH}$ $R^4 = 2\text{-imidazolylmetyl}$ (zlúčenina z pr. A 379)	28	23	21
$R^1 = R^2 = H$ $R^3 = H$ $R^4 = -\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ (zlúčenina z pr. A 43)	34	34	35

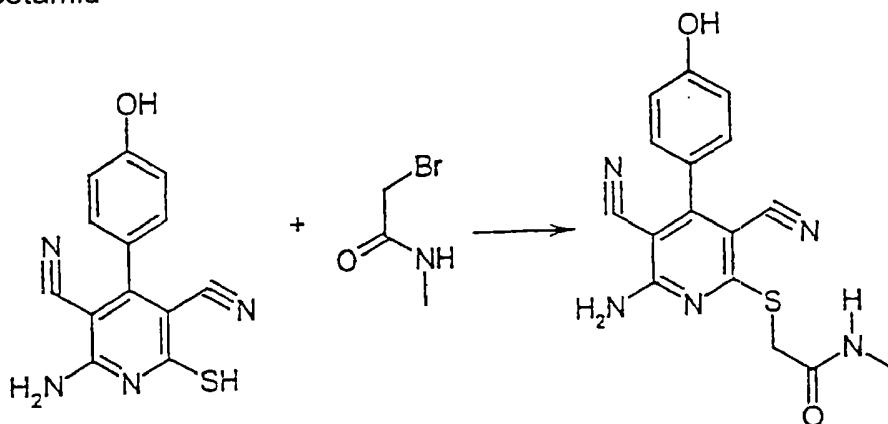
Zlúčenina z príkladu A 1 má teda výrazný antagonistický účinok na bunky, ktoré exprimujú adenozínový receptor A2b a prakticky žiadny účinok na bunky s A2a-receptorom. Zlúčeniny z príkladu A 43 a A 104 majú oproti tomu výrazný agonistický účinok na bunky s A1-receptorom, prakticky žiadny účinok na bunky s A2a-receptormi a pomerne slabší účinok na bunky s A2b-receptorom a predstavujú teda selektívne adenozín-A1-receptor-agonisty. Zlúčenina z príkladu A 379 na druhej strane vykazuje výrazný agonistický

účinok na bunky s A2b-receptorom, prakticky žiadny účinok na bunky s A2a-receptormi a pomerne slabší účinok na bunky s A1-receptorom a je teda selektívny adenozín-A2b-receptor-agonista.

## B. Syntézne príklady

### Príklad 1

2-{[6-amino-3,5-dikyano-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]-sulfanyl}-N-metylacetamid



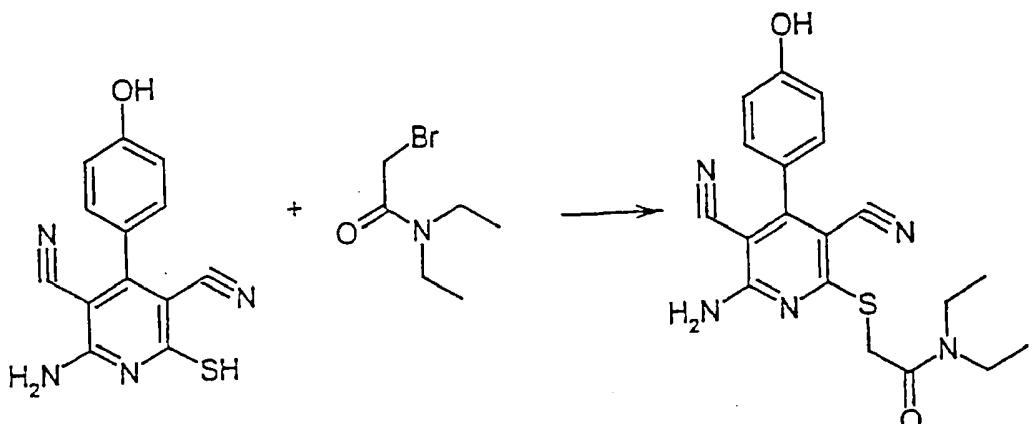
53,6 mg (0,2 mmol) 2-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-6-sulfanyl-3,5-pyridindikarbonitru a 45,6 mg (0,3 mmol) N-metylbrómacetamidu sa v 0,5 ml dimetylformamidu (DMF) mieša spoločne s 33,6 mg (0,4 mmol) NaHCO<sub>3</sub> počas 4 hodín pri teplote miestnosti. Chromatografia na tenkej vrstve (DC) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 10 : 1) ukazuje úplnú reakciu. Celá reakčná zmes sa zriedi vodou a etylesterom kyseliny octovej, etylacetátová fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa odparí. Získaný zvyšok sa kryštalizuje z methylalkoholu.

Výťažok: 45 mg (66,3 % teórie) bielej kryštalickej látky.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 339, zistená [M+H]<sup>+</sup> = 340,3.

**Príklad 2**

2-{{[6-amino-3,5-dikyano-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]-sulfanyl}-N,N-dietylacetamid}

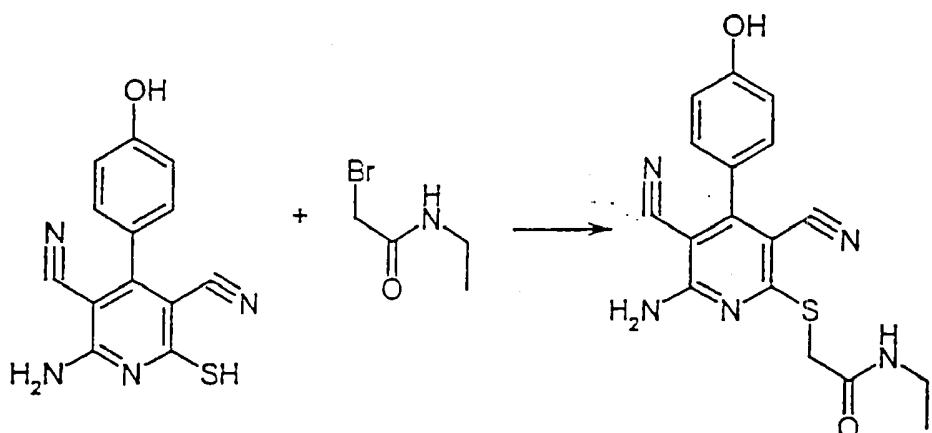


Výťažok: 50 mg (65,5 % teórie) bielej kryštalickej látky.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 381, zistená [M+H]<sup>+</sup> = 382.

**Príklad 3**

2-{{[6-amino-3,5-dikyano-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]-sulfanyl}-N-ethylacetamid}



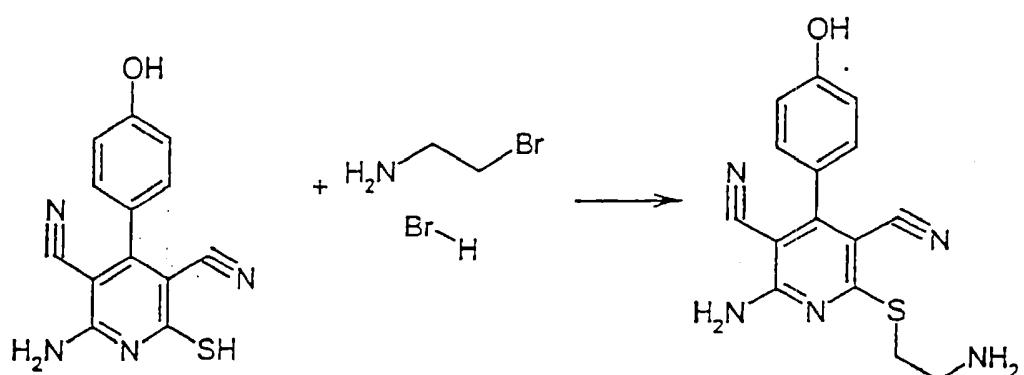
0,76 g (2 mmol) 2-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-6-sulfanyl-3,5-pyridíndikarbonitru a 0,5 g (3 mmol) N-etylbrómacetamidu sa v 5 ml DMF mieša spoločne s 0,34 g (4 mmol) NaHCO<sub>3</sub> počas 4 hodín pri teplote miestnosti. Po zriedení vodou sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej, etylacetátová fáza sa vysuší pomocou bezvodého síranu horečnatého a vo vákuu sa odparí. Získaný pevný zvyšok po odparení sa rozmieša s metylalkoholom, vytvorené kryštály sa odsajú a vo vákuu sa usušia.

Výťažok: 0,49 g (69,5 % teórie) kryštalickej látky.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 353, zistená [M+H]<sup>+</sup> = 354,2.

#### Príklad 4

2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridíndikarbonitri



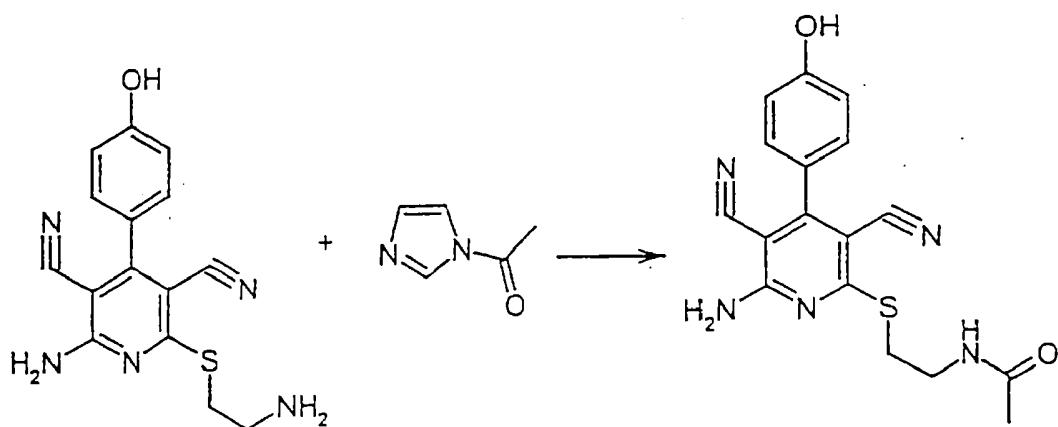
268 mg (1 mmol) 2-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-6-sulfanyl-3,5-pyridíndikarbonitrilu, 105 mg (1 mmol) hydrobromidu 2-brómetylámínu a 168 mg (2 mmol) NaHCO<sub>3</sub> sa miešajú v 1 ml DMF počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa zriedi niekoľkými mililitrami 1 N kyseliny chlorovodíkovej, vytvorené kryštály sa odsajú a vo vákuu sa usušia.

Výtažok: 200 mg (64,2 % teórie) žltej kryštalickej látky.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 311, zistená [M+H]<sup>+</sup> = 312.

### Príklad 5

N-(2-{[6-amino-3,5-dikyano-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]-sulfanyl}ethyl)-acetamid



60 mg (0,2 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridíndikarbonitrilu a 30 mg (0,3 mmol) N-acetylimidazolu sa v 0,5 ml DMF mieša počas 1 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa pomaly prikvapká voda a po vzniku ľahkého zákalu vykryštalizuje surový produkt. Tento sa odsaje, premyje sa vodou a vo vákuu sa usuší. Získa sa takto 53 mg žltej kryštalickej látky, táto sa rozpustí v 1 ml zmesi CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 1 : 1 a zmieša sa s niekoľkými kvapkami koncentrovaného amoniaku (odstránenie diacylovaného vedľajšieho produktu). Zmes sa mieša počas 5 hodín pri teplote miestnosti, načo pri zahustení reakčnej zmesi produkt vykryštalizuje. Vytvorené kryštály sa

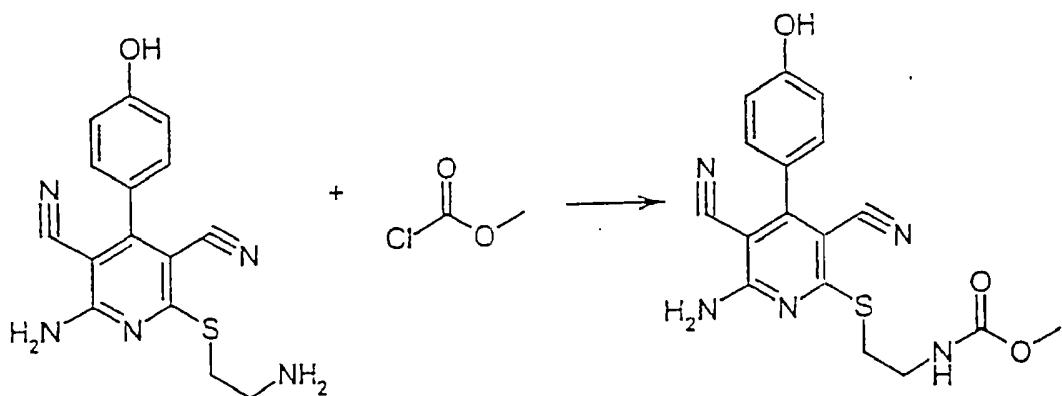
odsajú a premyjú sa metylalkoholom.

Výťažok: 37 mg (52,3 % teórie) prakticky bielej kryštalickej látky.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 353, zistená  $[M+H]^+$  = 354.

### Príklad 6

2-{[6-amino-3,5-dikyano-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]sulfanyl}metyl-karbamát



31,1 mg (0,1 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridíndikarbonitrilu sa pod argónovou atmosférou pri teplote miestnosti suspenduje v 1 až 2 ml dichlórmetylu a ochladí sa na teplotu -20 až -25 °C. Potom sa pri tejto teplote pridá 30,3 mg (0,3 mmol) trietylámínu a 28,3 mg (0,3 mmol) metylesteru kyseliny chlórmravčej, reakčná zmes sa mieša pri teplote -20 °C počas 30 minút a potom sa v priebehu 1 hodiny zahreje na teplotu 0 °C. Vsádzka sa potom vo vákuu zahustí, zmieša sa so 4 ml 2 M roztoku NH<sub>3</sub> v metylalkohole a mieša sa počas 1 hodiny pri teplote miestnosti, načo sa vsádzka zahustí, zvyšok sa rozpustí v 600 µl dimethylsulfoxidu (DMSO) a čistí sa pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stĺpec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 µ 50 x 20 mm

Predstĺpec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 µ 10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

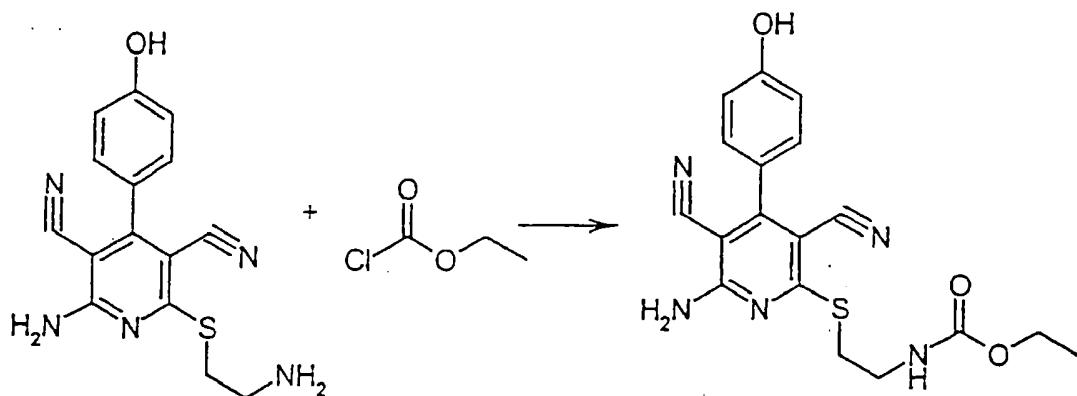
Injekčný objem: 600  $\mu$ l DMSO-roztoku.

Výťažok: 21,7 mg (58,7 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 369, zistená  $[M+H]^+$  = 370,1.

### Príklad 7

2-{{[6-amino-3,5-dikyano-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]-sulfanyl}-etylkarbamát



31,1 mg (0,1 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyphenyl)-3,5-pyridindikarbonitrilu sa pod argónovou atmosférou pri teplote miestnosti suspenduje v 1 až 2 ml dichlórmetylu a ochladí sa na teplotu -20 až -25 °C. Potom sa pri tejto teplote pridá 30,3 mg (0,3 mmol) trietylaminu a 32,6 mg (0,3 mmol) metylesteru kyseliny chlórmravčej, reakčná zmes sa mieša pri teplote -20 °C počas 30 minút a potom sa v priebehu 1 hodiny zahreje na teplotu 0 °C.

Vsádzka sa potom vo vákuu zahustí, zmieša sa so 4 ml 2 M roztoku NH<sub>3</sub> v metylalkohole a mieša sa počas 1 hodiny pri teplote miestnosti, načo sa vsádzka zahustí, zvyšok sa rozpustí v 600 µl dimethylsulfoxidu (DMSO) a čistí sa pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stĺpec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 µ 50 x 20 mm

Predstĺpec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 µ 10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

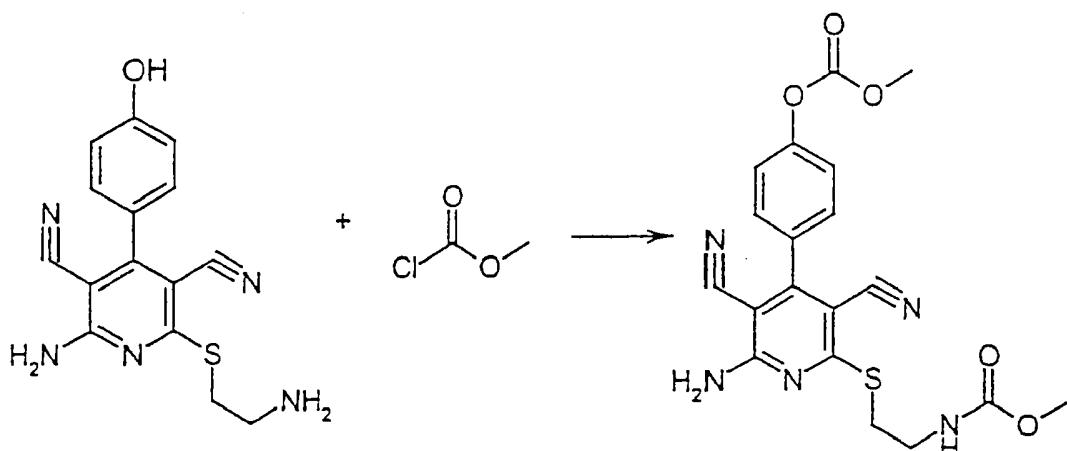
Injekčný objem: 600 µl DMSO-roztoku.

Výťažok: 20,5 mg (53,5 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 383, zistená [M+H]<sup>+</sup> = 384,2.

### **Príklad 8**

4-[2-amino-3,5-dikyano-6-(2-[(metoxykarbonyl)amino]etyl}sulfanyl)-4-pyridinyl]fenylmetylkarbonát



31,1 mg (0,1 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridindikarbonitrilu sa pod argónovou atmosférou pri teplote miestnosti suspenduje v 1 až 2 ml dichlórmetyánu a ochladí sa na teplotu -20 až -25 °C. Potom sa pri tejto teplote pridá 10,1 mg (0,1 mmol) trietylámínu a 9,4 mg (0,1 mmol) metylesteru kyseliny chlórmravčej, reakčná zmes sa mieša pri teplote -20 °C počas 30 minút a potom sa v priebehu 1 hodiny zahreje na teplotu 0 °C. Vsádzka sa potom vo vákuu zahustí, zvyšok sa rozpustí v 600  $\mu\text{l}$  dimethylsulfoxidu a čistí sa pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stĺpec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5  $\mu$  50 x 20 mm

Predstĺpec: GROM-SIL ODS 4 HE 15  $\mu$  10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

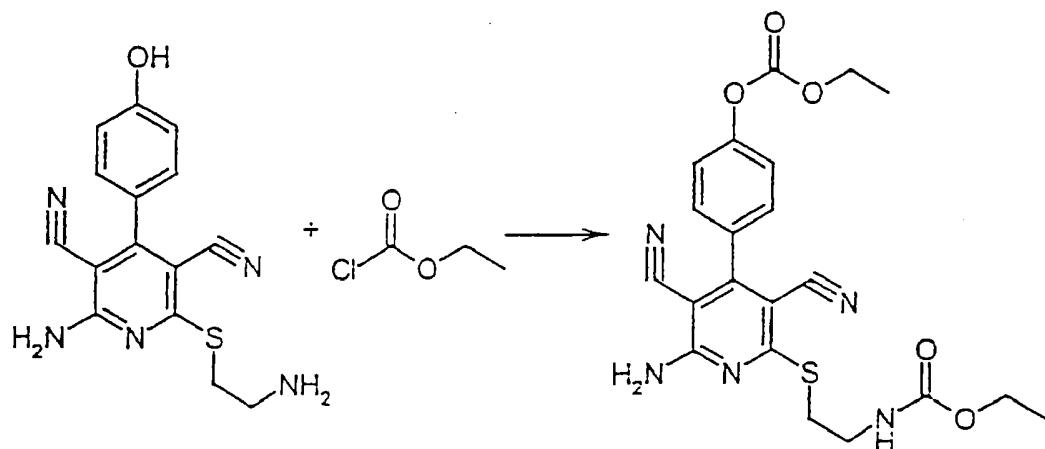
Injekčný objem: 600  $\mu$ l DMSO-roztoku.

Výťažok: 11,2 mg (26,2 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 427, zistená  $[M+H]^+$  = 428,2.

### Príklad 9

4-[2-amino-3,5-dikyano-6-({2-[(metoxykarbonyl)amino]etyl}sulfanyl)-4-pyridinyl]fenyletylkarbonát



31,1 mg (0,1 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyphenyl)-3,5-pyridindikarbonitru sa pod argónovou atmosférou pri teplote miestnosti suspenduje v 1 až 2 ml dichlórmetylu a ochladí sa na teplotu -20 až -25 °C. Potom sa pri tejto teplote pridá 10,1 mg (0,1 mmol) trietylámínu a 10,9 mg (0,1 mmol) etylesteru kyseliny chlórmravčej, reakčná zmes sa mieša pri teplote -20 °C počas 30 minút a potom sa v priebehu 1 hodiny zahreje na teplotu 0 °C. Vsádzka sa potom vo vákuu zahustí, zvyšok sa rozpustí v 600  $\mu$ l dimethylsulfoxidu a čistí sa pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stĺpec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5  $\mu$  50 x 20 mm

Predstĺpec: GROM-SIL ODS 4 HE 15  $\mu$  10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

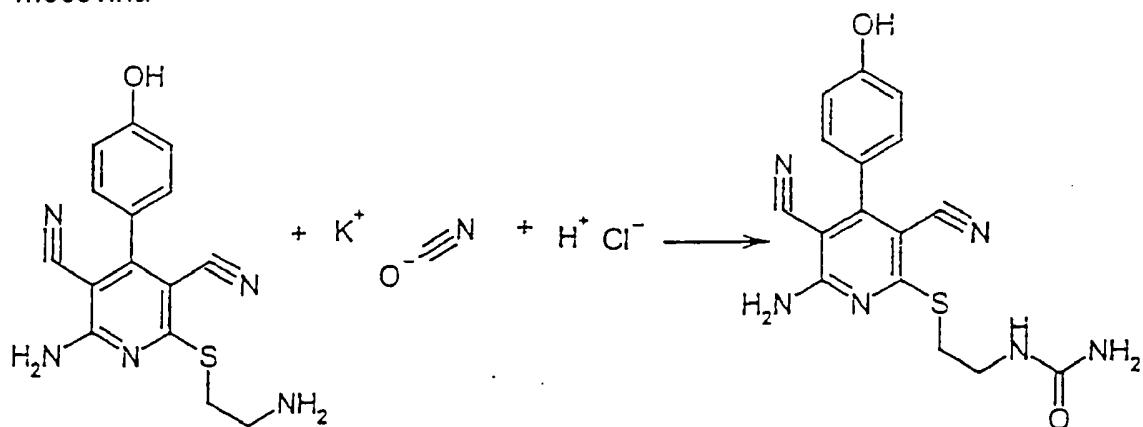
Injekčný objem: 600 µl DMSO-roztoku.

Výťažok: 15,2 mg (33,4 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 455, zistená  $[M+H]^+$  = 456,2.

### Príklad 10

N-(2-{[6-amino-3,5-dikyano-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]sulfanyl}ethyl)-močovina



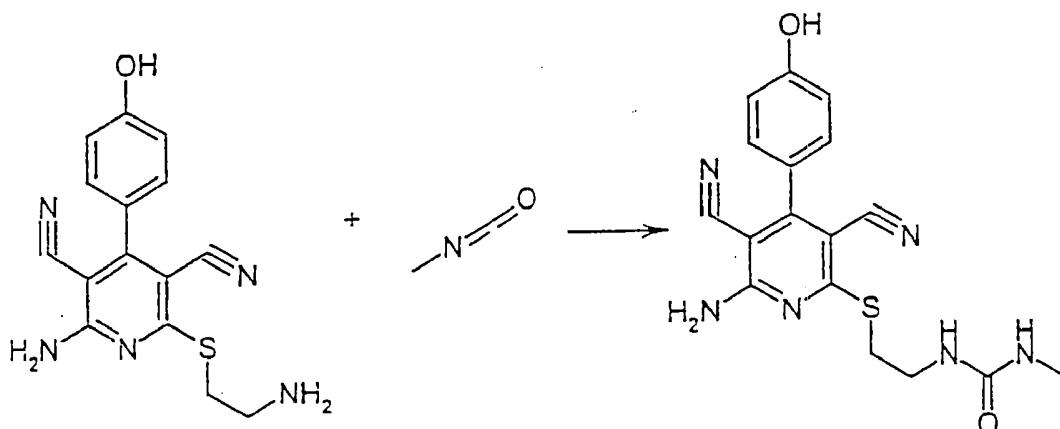
31,1 mg (0,1 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyphenyl)-3,5-pyridindikarbonitru sa suspenduje v 0,91 ml 1N kyseliny chlorovodíkovej a zmieša sa s 8,1 mg (0,1 mmol) kyanidu draselného. Po prídatku niekoľkých kvapiek metylalkoholu sa reakčná zmes mieša počas 10 hodín pri teplote 50 °C. Vytvorené kryštály sa odsajú a premyjú sa vodou a dietyléterom.

Výťažok: 16 mg (45,1 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 354, zistená  $[M+H]^+$  = 355,1.

### Príklad 11

N-(2-{{[6-amino-3,5-dikyano-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]sulfanyl}etyl}-N'-metylmočovina



62,2 mg (0,2 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridíndikarbonitrilu sa suspenduje v 0,4 ml DMF a pri teplote miestnosti sa zmieša s 11,4 mg (0,2 mmol) metylizokyanátu. Vsádzka sa mieša cez noc, prefiltzuje sa a čistí sa pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stĺpec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5  $\mu$  50 x 20 mm

Predstípec: GROM-SIL ODS 4 HE 15  $\mu$  10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 %

A; 9 min 10 % A

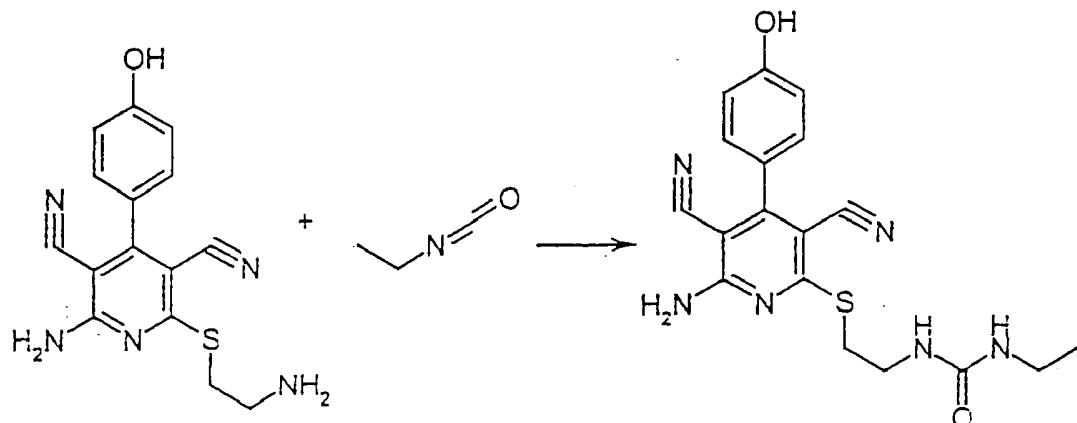
Injekčný objem: 400  $\mu$ l DMF-roztoku.

Výťažok: 45,9 mg (62,3 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 368, zistená  $[M+H]^+$  = 369,2.

### Príklad 12

N-(2-{[6-amino-3,5-dikyano-4-(4-hydroxyfenyl)-2-pyridinyl]sulfanyl}etyl)-N'-metylmočovina



62,2 mg (0,2 mmol) 2-amino-6-[(2-aminoethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridíndikarbonitrilu sa suspenduje v 0,4 ml DMF a pri teplote miestnosti sa zmieša so 14,2 mg (0,2 mmol) etylizokyanátu. Vsádzka sa mieša cez noc, prefiltruje sa a čistí sa pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stĺpec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5  $\mu$  50 x 20 mm

Predstĺpec: GROM-SIL ODS 4 HE 15  $\mu$  10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

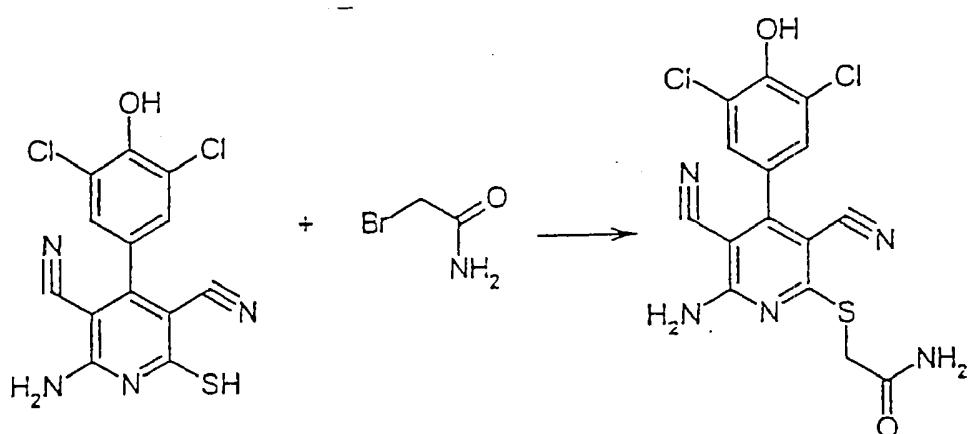
Injekčný objem: 400 µl DMF-roztoku.

Výťažok: 37,6 mg (49,2 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 382, zistená  $[M+H]^+$  = 383,2.

### Príklad 13

3,5-dikyano-4-(3,5-dichlór-4-hydroxyfenyl)-2-karbamoylmetyl-6-aminopyridín



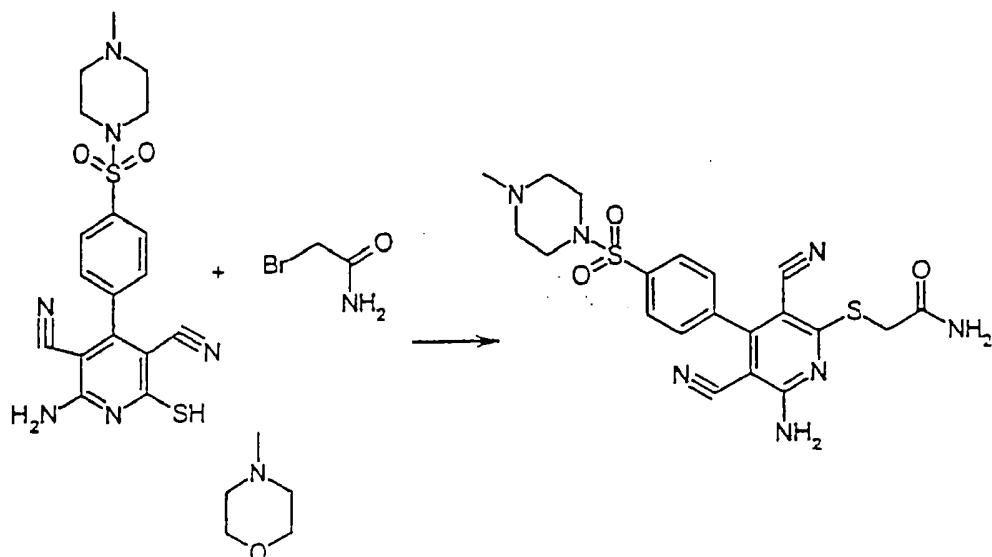
337,2 mg (1 mmol) 2-amino-4-(3,5-dichlór-4-hydroxyfenyl)-6-sulfanyl]-3,5-pyridíndikarbonitrilu a 207 mg (1,5 mmol) brómacetamidu sa rozpustí v 4 ml DMF, zmieša sa s 336 mg (4 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  a reakčná zmes sa mieša počas 8 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa zriedi vodou a premyje sa etylesterom kyseliny octovej. Vodná fáza sa okyslí 1 N kyselinou chlorovodíkovou a vzniknuté kryštály sa odsajú a usušia.

Výťažok: 180 mg (45,7 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 393, zistená  $[M+H]^+$  = 394,1.

### Príklad 14

2-[(6-amino-3,5-dikyano-4-{4-[(4-metylpirazino)sulfonyl]fenyl}-2-pyridinyl)-sulfanyl]acetamid



84 mg (0,163 mmol) 2-amino-4-{4-[(4-metylpirazino)sulfonyl]fenyl}-6-sulfanyl-3,5-pyridínkarbonitril-N-methylmorpholinovej soli sa spoločne s 53,3 mg (0,244 mmol) brómacetamidu a 54,7 mg (0,65 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  v 0,5 ml DMF mieša cez noc. Po filtrácii sa reakčný roztok predčistí pomocou preparatívnej HPLC. Izolovaná frakcia sa vo vákuu opäť odparí a získaný zvyšok sa čistí pomocou preparatívnej chromatografie na tenkej vrstve.

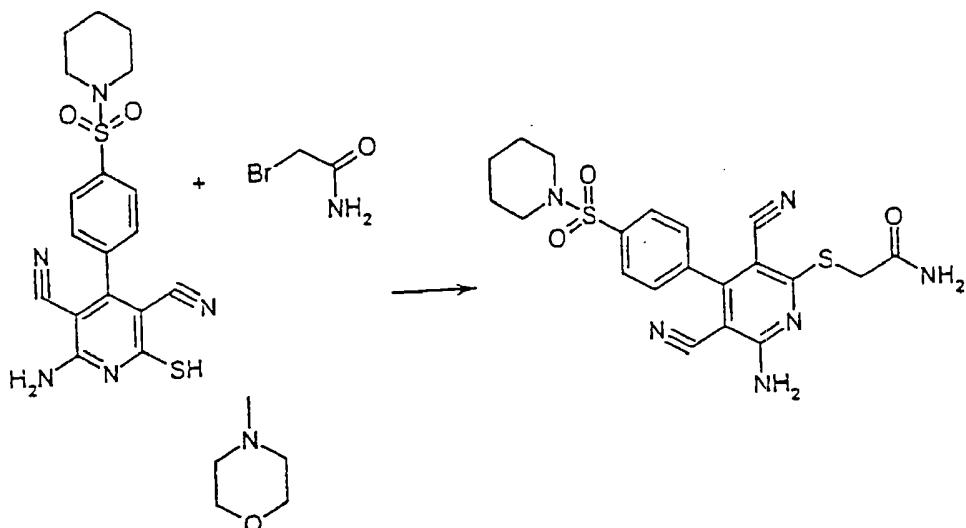
Výťažok: 14 mg (18,2 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 471, zistená  $[M+H]^+$  = 472,1.

### Príklad 15

2-({6-amino-3,5-dikyano-4-[4-(piperidínsulfonyl)fenyl]-2-pyridinyl}sulfanyl)-

## acetamid



82 mg (0,164 mmol) 2-amino-4-{4-(piperidinsulfonyl)fenyl}-6-sulfanyl-3,5-pyridínkarbonitril-N-methylmorfolínej soli sa spoločne s 53,5 mg (0,246 mmol) brómacetamidu a 55 mg (0,65 mmol) NaHCO<sub>3</sub> v 0,5 ml DMF mieša cez noc. Po filtreácii sa reakčný roztok čistí pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stípec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Predstípec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

Injekčný objem: 400 μl DMF-roztoku.

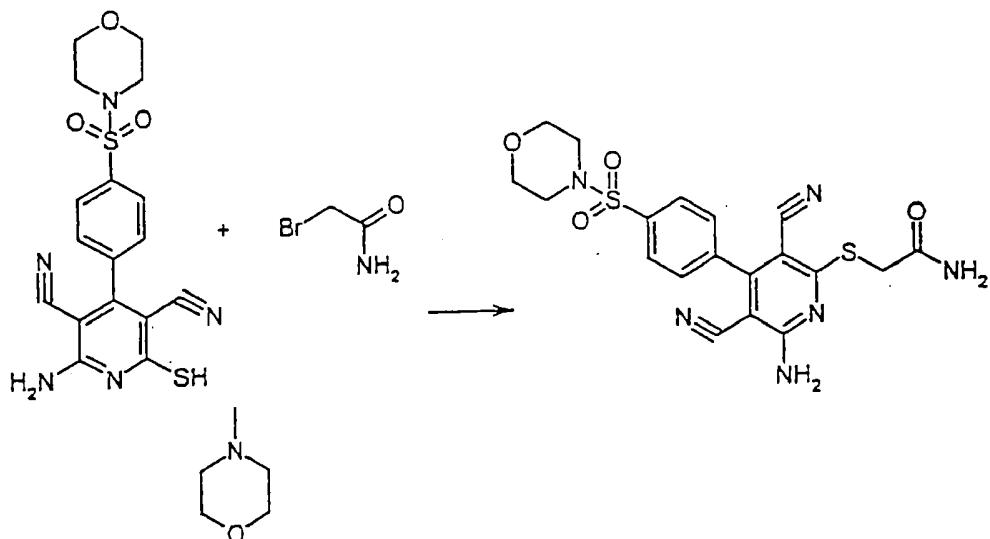
Výťažok: 42,8 mg (57,2 % teórie) produktu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 4H), 3,0 (tr, 4H), 3,9 (s,

2H), 7,25 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,1 (široký s, 2H).

### Príklad 16

2-({6-amino-3,5-dikyano-4-[4-(morpholínsulfonyl)fenyl]-2-pyridinyl}sulfanyl)-acetamid



90 mg (0,179 mmol) 2-amino-4-{4-(morpholínsulfonyl)fenyl}-6-sulfanyl-3,5-pyridínpotassiumkarbonitril-N-methylmorpholinovej soli sa spoločne s 58,5 mg (0,269 mmol) brómacetamidu a 60 mg (0,71 mmol) NaHCO<sub>3</sub> v 0,5 ml DMF mieša cez noc. Po filtrácii sa reakčný roztok čistí pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stípec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Predstípec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

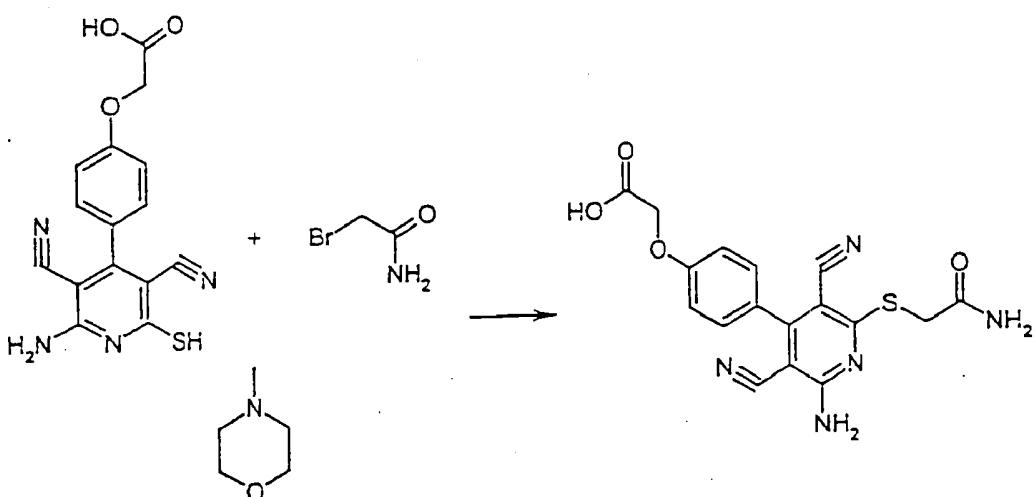
Injekčný objem: 400 µl DMF-roztoku.

Výťažok: 43,7 mg (53,2 % teórie) produktu.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,9 (tr, 4H), 3,65 (tr, 4H), 3,9 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,15 (široký s, 2H).

### Príklad 17

Kyselina 2-(4-{2-amino-6-[{(2-amino-2-oxoetyl)sulfanyl]-3,5-dikyano-4-pyridinyl}fenoxy)octová



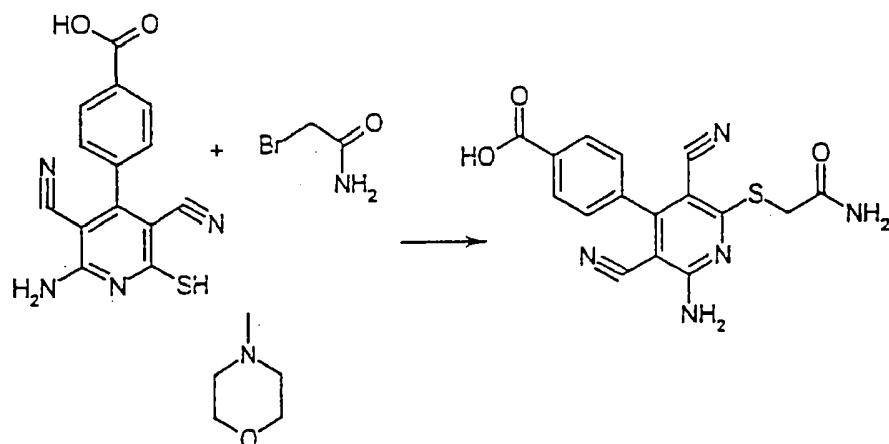
135 mg (0,316 mmol) N-methylmorfolínovej soli kyseliny 2-[4-(2-amino-3,5-dikyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)fenoxy]octovej sa spoločne so 103,3 mg (0,474 mmol) brómacetamidu a 106,1 mg (1,263 mmol) NaHCO<sub>3</sub> v 0,5 ml DMF mieša cez noc. Po filtriácii sa reakčný roztok čistí pomocou preparatívnej HPLC, izolované frakcie sa vo vákuu opäť odparia a získaný zvyšok sa čistí pomocou preparatívnej chromatografie na tenkej vrstve.

Výťažok: 14 mg (11,6 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 383, zistená  $[M+H]^+$  = 406,2.

### Príklad 18

Kyselina 4-{2-amino-6-[(2-amino-2-oxoetyl)sulfanyl]-3,5-dikyano-4-pyridinyl}-benzoová



72 mg (0,18 mmol) N-methylmorfolínovej soli kyseliny 2-[4-(2-amino-3,5-dikyano-6-sulfanyl)-4-pyridinyl]benzoovej sa spoločne s 59,2 mg (0,27 mmol) brómacetamidu a 60,9 mg (0,72 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  v 0,5 ml DMF mieša cez noc. Po filtrácii sa reakčný roztok predčistí pomocou preparatívnej HPLC, izolované frakcie sa vo vákuu odparia a získaný zvyšok sa čistí pomocou preparatívnej chromatografie na tenkej vrstve.

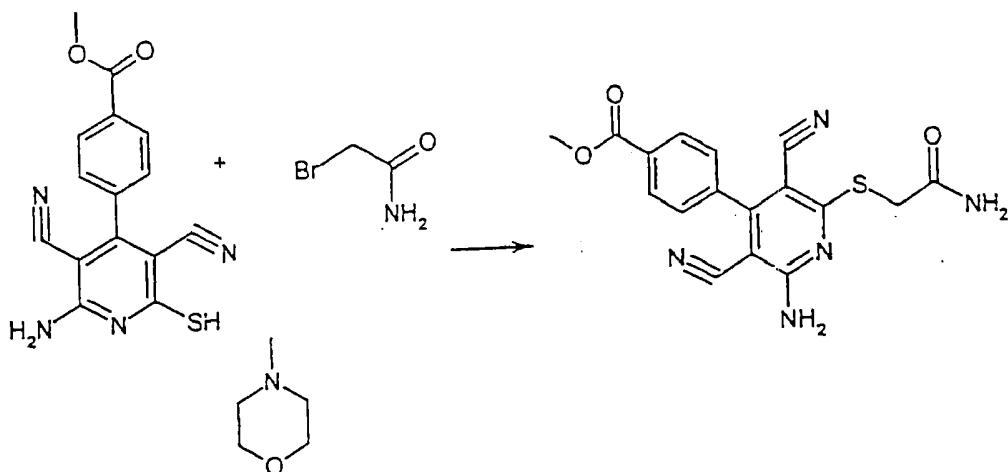
Výťažok: 11 mg (17,2 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 353, zistená  $[M+H]^+$  = 353,9.

### Príklad 19

4-{2-amino-6-[(2-amino-2-oxoetyl)sulfanyl]-3,5-dikyano-4-pyridinyl}metyl-

benzoát



89 mg (0,216 mmol) N-methylmorfolínej soli metylesteru kyseliny 4-(2-amino-3,5-dikyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)benzoovej sa spoločne so 70,7 mg (0,324 mmol) brómacetamidu a 72,7 mg (0,86 mmol) NaHCO<sub>3</sub> v 0,5 ml DMF mieša cez noc. Po filtrácii sa reakčný roztok čistí pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stípec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Predstípec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

Injekčný objem: 400 μl DMF-roztoku.

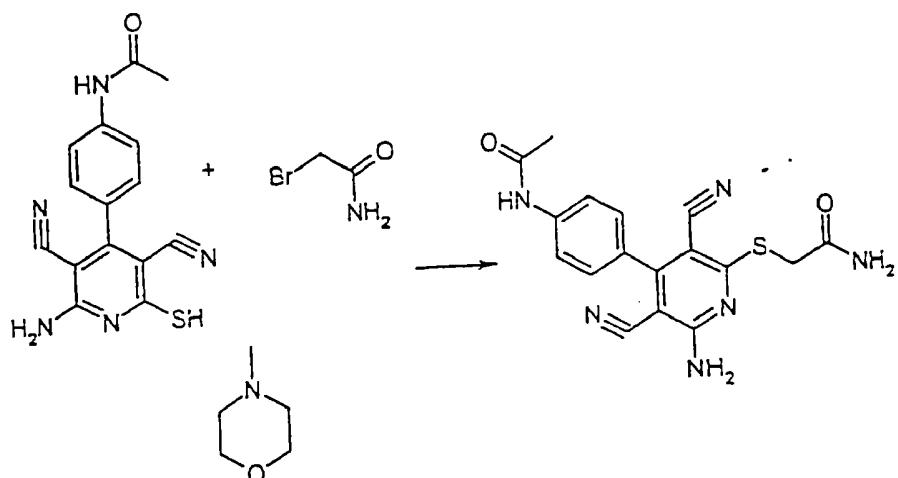
Výťažok: 40,4 mg (50,8 % teórie) produktu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,9 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,7 (d,

2H), 8,1 (d, 2H), 8,1 (široký s, 2H).

### Príklad 20

2-({4-[4-(acetylamino)fenyl]-6-amino-3,5-dikyano-2-pyridinyl}sulfanyl)-acetamid



44 mg (0,11 mmol) N-[4-(2-amino-3,5-dikyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)-fenyl]acetamid-N-methylmorfolínovej soli sa spoločne s 35 mg (0,16 mmol) brómacetamidu a 36 mg (0,43 mmol) NaHCO<sub>3</sub> v 0,5 ml DMF mieša cez noc. Po filtračii sa reakčný roztok čistí pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stípec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 μ 50 x 20 mm

Predstípec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 μ 10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 %

A; 9 min 10 % A

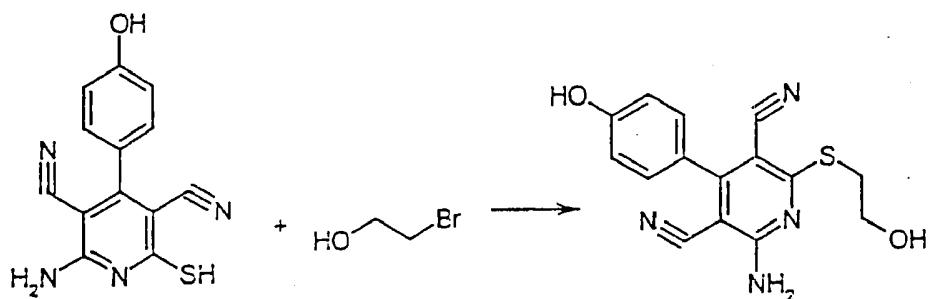
Injekčný objem: 400 µl DMF-roztoku.

Výťažok: 18,3 mg (46,6 % teórie) produktu.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 2,1 (s, 3H), 3,9 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,5 (d, 3H), 7,7 (d, 2H), 8,0 (široký s, 2H), 10,25 (s, 1H).

### Príklad 21

2-amino-6-[(2-hydroxyethyl)sulfanyl]-4-(4-hydroxyfenyl)-3,5-pyridíndikarbonitril



26,8 mg (0,1 mmol) 2-amino-4-(4-hydroxyfenyl)-6-sulfanylpurine sa rozpustí v 0,2 ml dichlórmetylu a po prídavku 20 mg (0,238 mmol) pevného hydrogenuhličitanu sodného sa pridá roztok 18,74 mg (0,15 mmol) 2- brometanolu v 0,06 ml dimetylformamidu. Reakčná zmes sa trepe cez noc a po filtrace sa roztok čistí pomocou preparatívnej HPLC.

HPLC-podmienky:

Stípec: GROM-SIL 120 ODS 4 HE 5 µ 50 x 20 mm

Predstípec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 µ 10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 1,75 min 10 % A; 5,5 min 90 % A; 8 min 90 % A; 8,1 min 10 % A; 9 min 10 % A

Injekčný objem: 300  $\mu$ l DMSO-roztoku.

Retenčný čas: 3,97 min

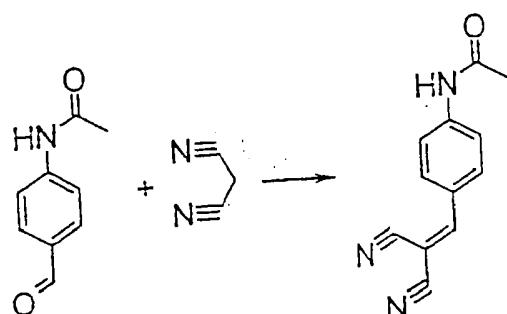
Výťažok: 14,1 mg (45,1 % teórie).

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 312, zistená  $[M+H]^+$  = 313.

## Príklad 22

1. stupeň:

N-[4-(2,2-dikyanovinyl)fenyl]acetamid



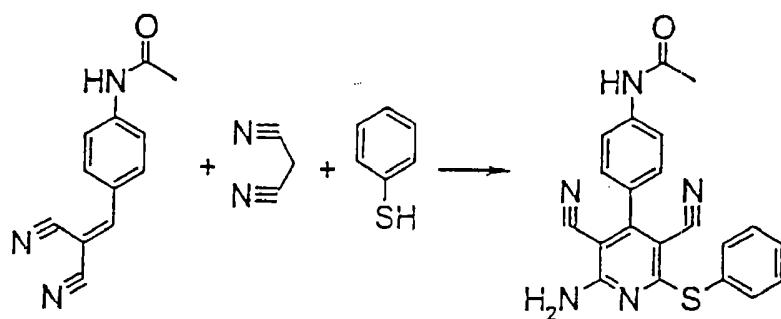
32,6 g (0,2 mol) 4-acetamidoobenzaldehydu a 13,74 g (0,208 mol) malononitru sa predloží do 14 ml etylalkoholu a zmieša sa s 24 kvapkami piperidínu. Reakčná zmes sa zmieša počas 30 minút za varu pod spätným chladičom a po ochladení sa odvodené kryštály odsajú a usušia.

Výťažok: 38,6 mg (90,6 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 211, zistená  $[M+H]^+$  = 212.

2. stupeň

N-{4-[2-amino-3,5-dikyano-6-(fenylsulfanyl)-4-pyridinyl]fenyl}acetamid



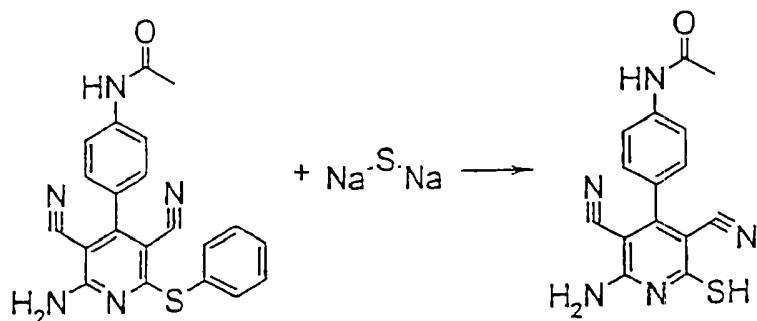
19 g (0,09 mol) N-[4-(2,2-dikyanovinyl)fenyl]acetamidu, 5,95 g (0,09 mol) malononitru a 9,91 g (0,09 mol) tiofenolu sa predloží do 120 ml etylalkoholu a zmieša sa s 0,4 ml trietylaminu, načo sa reakčná zmes mieša počas 2 hodín za varu pod spätným chladičom, pričom nastáva kryštalizácia. Po ochladení sa produkt odsaje a za vakuu sa usuší.

Výťažok: 10,25 g (29,6 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 385, zistená  $[M+H]^+$  = 386.

3. stupeň:

N-[4-(2-amino-3,5-dikyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)fenyl]acetamid



1,16 g (3 mmol) N-{4-[2-amino-3,5-dikyano-6-(fenylsulfanyl)-4-pyridinyl]-fenyl}acetamidu sa pod argónovou atmosférou rozpustí v 10 ml DMF, pridá sa 0,78 g (10 mmol) sulfidu sodného a reakčná zmes sa mieša počas 2 hodín pri

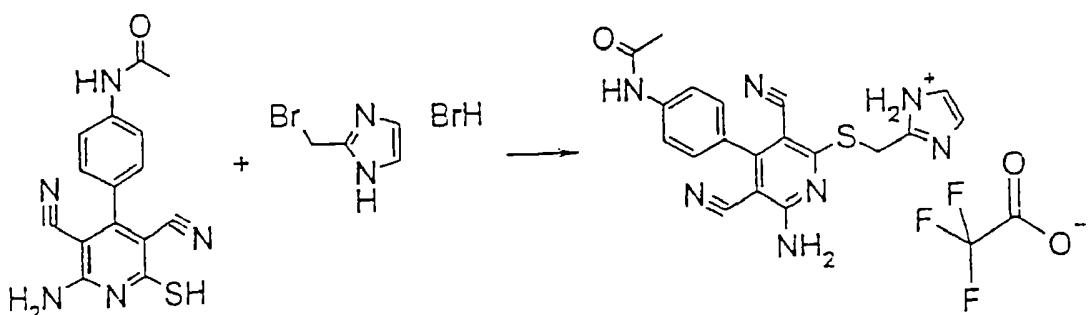
teplote 80 °C. Potom sa zmieša s 20 ml 1 N kyseliny chlorovodíkovej, pritom vzniknuté kryštály sa odsajú a za vakuu sa usušia.

Výťažok: 428 mg (46,1 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 309, zistená  $[M+H]^+$  = 310,1.

4. stupeň:

2-[({4-[4-(acetylamino)fenyl]-6-amino-3,5-dikyano-2-pyridinyl}sulfanyl)metyl]-1H-imidazol-1-ium trifluóracetát



309 mg (1 mmol) N-[4-(2-amino-3,5-dikyano-6-sulfanyl-4-pyridinyl)fenyl]-acetamidu, 241 mg (1 mmol) hydrobromidu 2-(brómmetyl)-1H-imidazolu a 336 mg (4 mmol) NaHCO<sub>3</sub> sa v 2 ml DMF mieša pri teplote miestnosti. Po 2 hodinách sa zmes zmieša so 4 až 5 ml vody, vytvorené béžové kryštály sa odsajú a za vakuu sa usušia. Tieto kryštály (310 mg) sa rozpustia v dimethylsulfoxide a čistia sa pomocou preparatívnej HPLC v 9 injekciach. Zodpovedajúce frakcie sa za vakuu odparia, kryštalický zvyšok sa suspenduje vo vode a vo vakuu sa usuší.

HPLC-podmienky:

Stípec: Kromasil 100 C18 5 µm 50 x 20 mm

Predstípec: GROM-SIL ODS 4 HE 15 µ 10 x 20 mm

Vlnová dĺžka: 220 nm

Hodnota toku: 25 ml/min

Gradient:

A = acetonitril + 0,1 % kyselina trifluórooctová

B = voda + 0,1 % kyselina trifluórooctová

0 min: 10 % A; 2 min 10 % A; 6 min 90 % A; 7 min 90 % A; 7,1 min 10 % A; 8 min 10 % A

Injekčný objem: 500 µl DMSO-roztoku.

Retenčný čas: 3,6 min

Výťažok: 234 mg (60 % teórie) produktu.

Hmotnostné spektrum: hľadaná molekulová hmotnosť: 389, zistená  $[M+H]^+$  = 390,1.

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 2,1 (s, 3H), 4,7 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 8,1 (široký s, 2H), 10,25 (s, 1H), 14,2 (široký s, 1H).

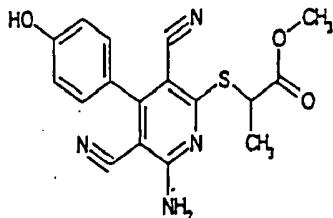
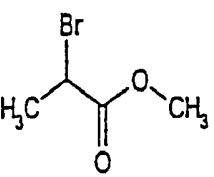
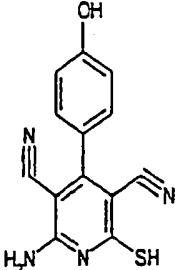
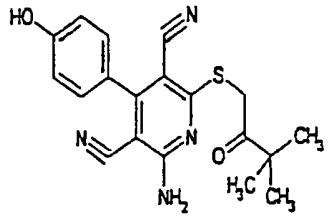
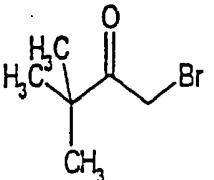
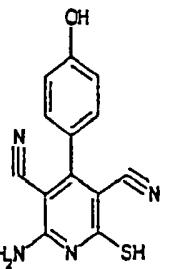
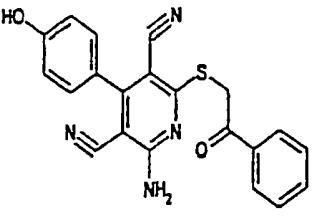
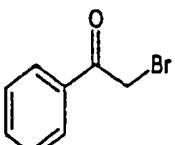
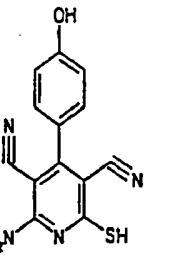
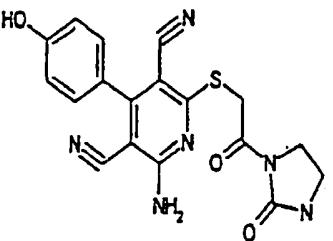
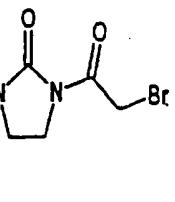
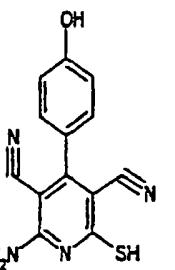
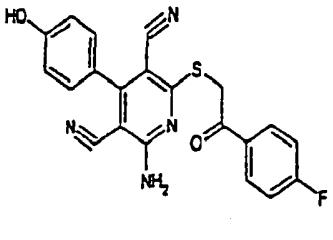
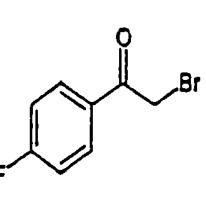
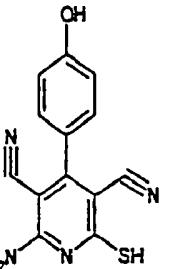
Zlúčeniny, uvedené v nasledujúcich tabuľkách (príklady A 1 až A 377, A 378 až A 413 a B 1 až B 375) sa vyrobia analogicky ako je opísané vo vyššie uvedených predpisoch. Identita a čistota zlúčení sa zisťovala pomocou LC-MS.

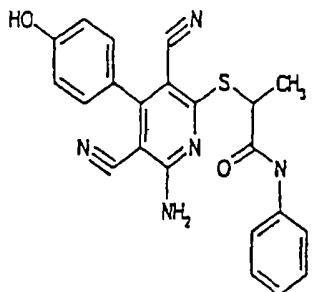
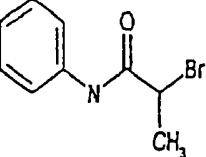
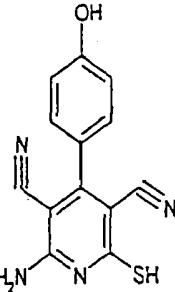
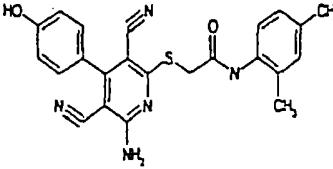
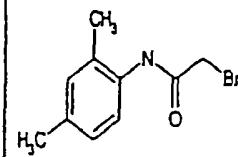
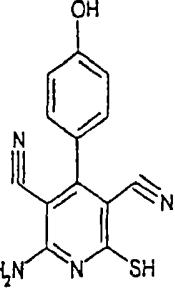
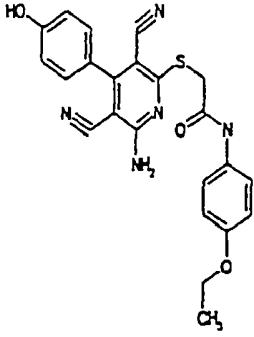
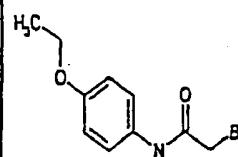
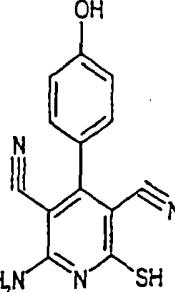
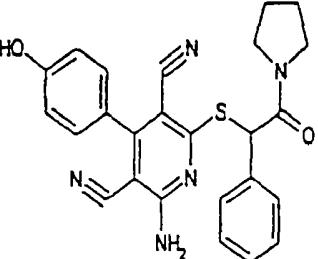
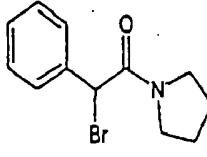
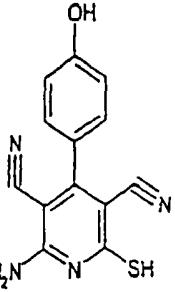
Zlúčeniny z príkladov A 1 až A 413 sa budú izolujú ako kryštály alebo pokiaľ nekryštalizujú priamo z reakčného roztoku, čistia sa pomocou preparatívnej HPLC.

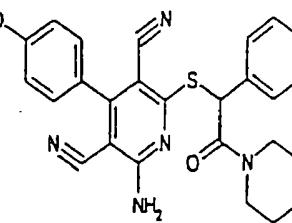
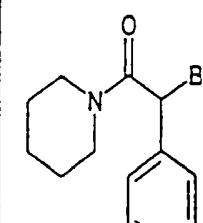
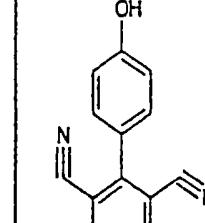
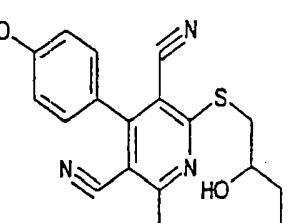
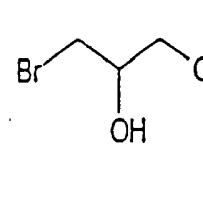
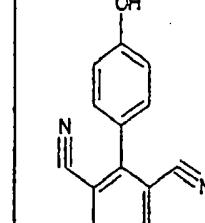
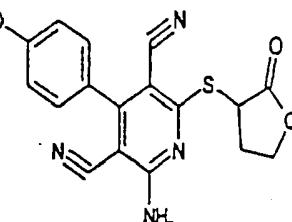
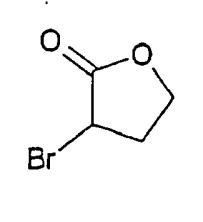
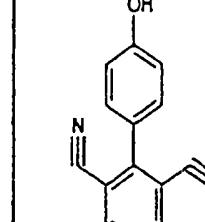
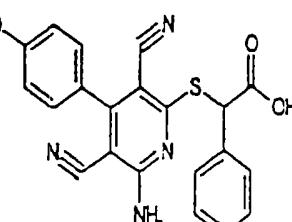
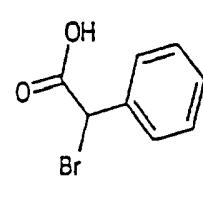
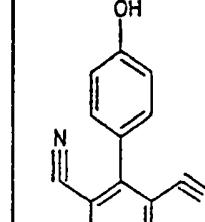
Zlúčeniny z príkladov B 1 až B 375 sa v 10-µmol - meradle vyrobia analogicky ako je opísané vo vyššie uvedených predpisoch. Čistenie a identifikácia týchto zlúčení sa vykonáva cez HPLC-MS-systém.

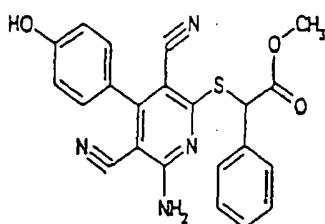
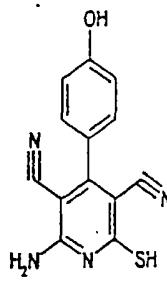
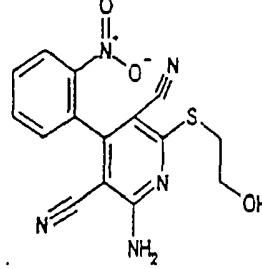
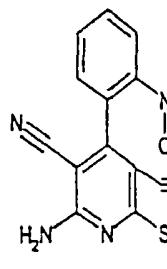
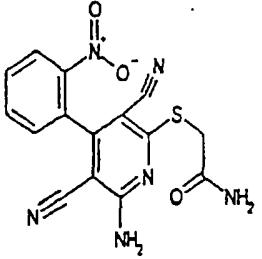
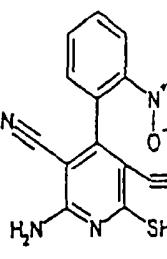
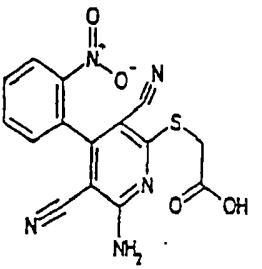
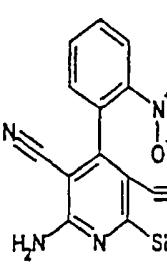
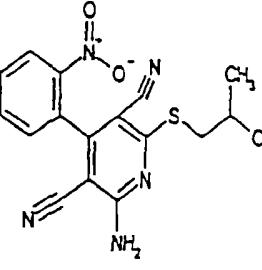
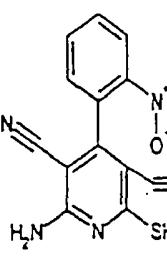
V nasledujúcich tabuľkách sa u štruktúr, ktoré obsahujú skupinu -N-, vždy myslí skupina -NH- a u štruktúr, ktoré obsahujú skupinu -N, sa vždy myslí skupina -NH<sub>2</sub>.

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	biladana mol. hmotnosť zistená + [M+H] výťažok (% teor.)
A1				325    326    57,5
A2				326    327    7,0
A3				326    327    52,7
A4				339    340    67,5
A5				340    341    60,8

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost $[M+H]^+$	zistená hmotnost $[M+H]^+$ výtažek (% teor.)	
A6				354	355	53,6
A7				366	367	30,0
A8				386	387	57,2
A9				394	395	12,2
A10				404	405	39,3

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A11				415      416      58,2
A12				430      431      25,1
A13				446      447      28,1
A14				456      457      29,6

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A15				470    471    62,2
A16				342    343    54,0
A17				352    353    73,8
A18				402    403    65,6

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A19		$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$		416	417	51,9
A20		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$		341	342	29,7
A21		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$		354	355	84,4
A22		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$		355	356	10,0
A23		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Br}$		355	356	35,2

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnosť zistená	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A24				368	369	77,1
A25				369	370	70,9
A26				383	384	68,1
A27				395	396	60,2
A28				415	416	58,0

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	uvedená mol. hmotnost zistená [M+H] výtažok (% teor.)
A29				423 424 31,2
A30				433 434 36,2
A31				444 445 51,1
A32				459 460 46,7

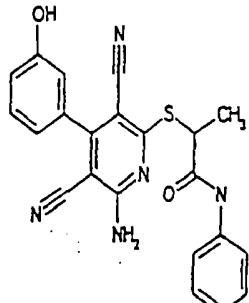
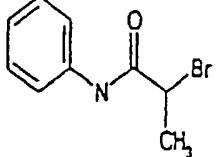
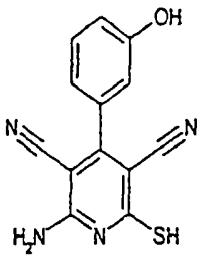
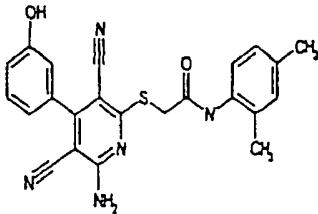
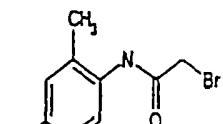
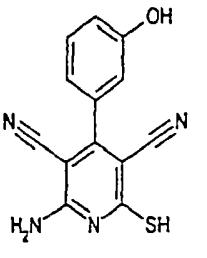
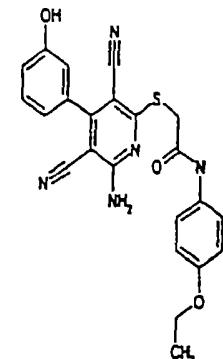
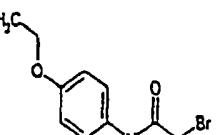
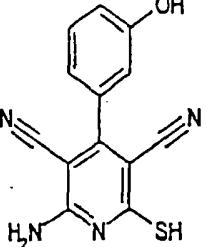
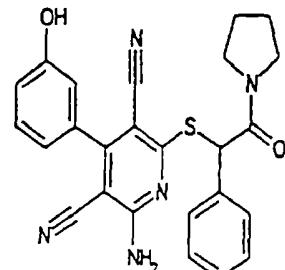
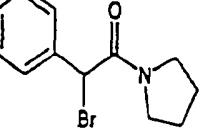
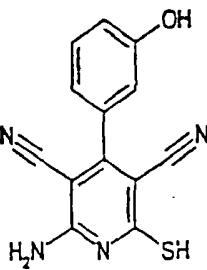
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A33				475    476    49,7
A34				485    486    47,1
A35				499    500    64,0
A36				507    508    37,5

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost' zistená $[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A37				521      522	61,5
A38				371      372	63,8
A39				381      382	50,3
A40				431      432	40,8

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažek (% teor.)
A41				445      446	71,9
A42				445      446	32,6
A43				312      313	60,8
A44				325      326	78,4

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] vytažek (% teor.)
A45				326    327    13,9
A46				326    327    17,8
A47				339    340    89,6
A48				340    341    77,6
A49				354    355    56,2

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A50				366      367	47,5
A51				386      387	36,5
A52				394      395	20,5
A53				404      405	58,8

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená $[M+H]^+$ výtažok (% teor.)
A54				415    416    18,3
A55				430    431    29,8
A56				446    447    42,2
A57				456    457    9,2

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená $[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A58				478      479	54,2
A59				492      493	66,3
A60				342      343	73,6
A61				352      353	68,1

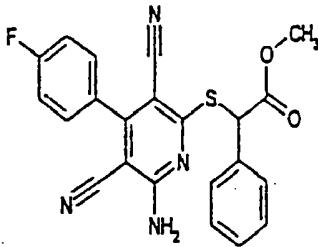
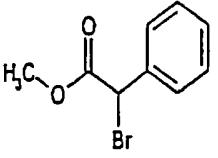
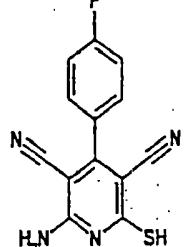
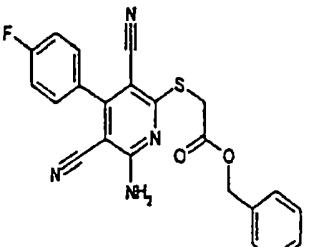
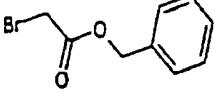
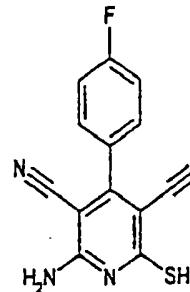
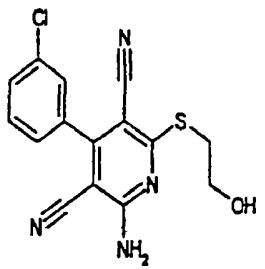
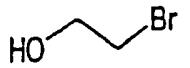
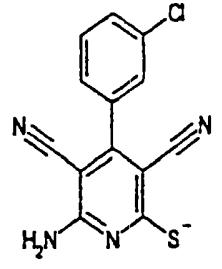
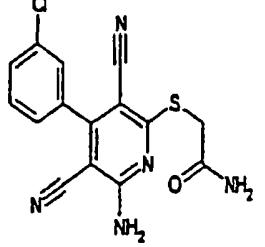
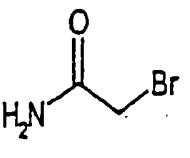
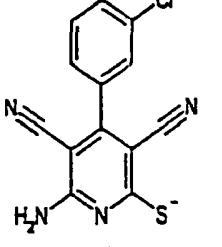
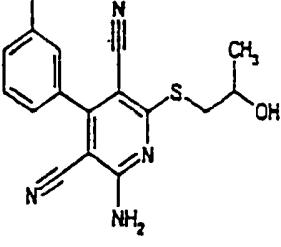
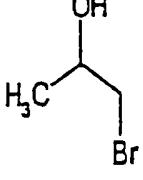
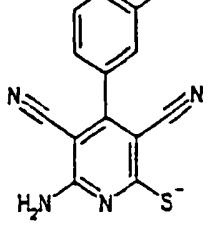
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A62				402 403 41,2
A63				416 417 52,1
A64				416 417 52,6
A65				314 315 62,7

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A66				327      328	58,0
A67				328      329	17,1
A68				328      329	53,9
A69				341      342	57,7

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť $[M + H]^+$	zistená hmotnosť $[M + H]^+$	výtažok (% teor.)
A70				342	343	35,6
A71				356	357	49,7
A72				360	361	43,3
A73				368	369	14,7
A74				388	389	17,5

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladaná mol.: hmotnosť zistená	$[\text{M}+\text{H}]^+$	výtažok (% teor.)
A75				417	418	31,1
A76				458	459	19,5
A77				472	473	41,8
A78				480	481	32,9

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodovaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A79				494    495    29,0
A80				344    345    45,6
A81				354    355    37,2
A82				404    405    37,6

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A83				418 419 63,3
A84				418 419 21,5
A85				331 332 71,3
A86				344 345 66,9
A87				345 346 76,3

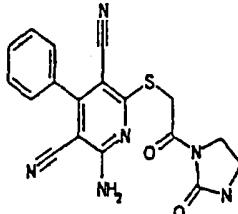
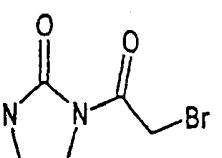
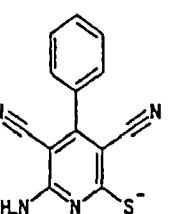
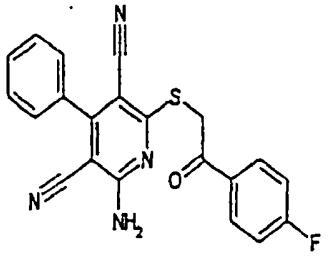
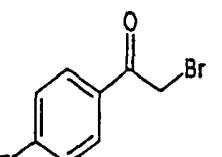
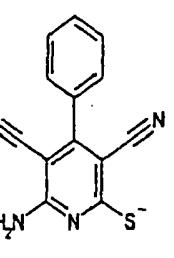
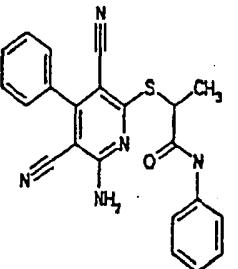
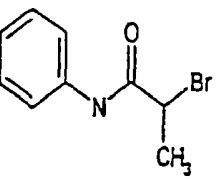
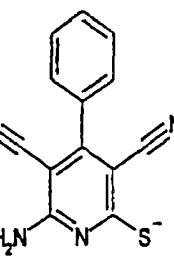
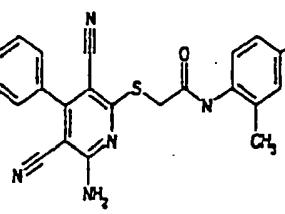
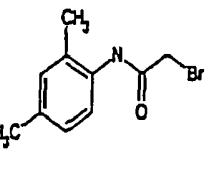
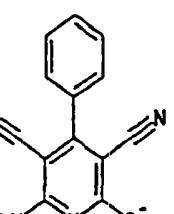
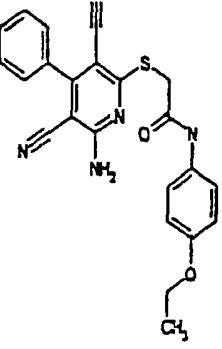
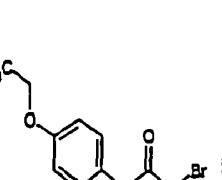
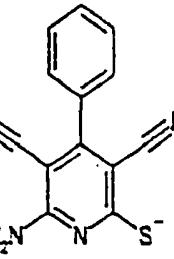
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A88		$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{Br}$		358    359    83,8
A89		$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OCH}_3$		359    360    89,7
A90		$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{Br}$		373    374    70,5
A91		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{Br}$		385    386    12,2
A92		$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{Br}$		405    406    84,0

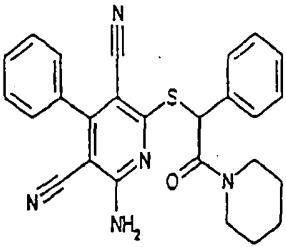
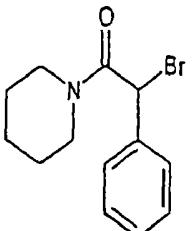
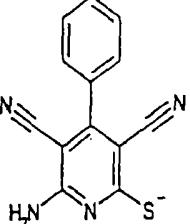
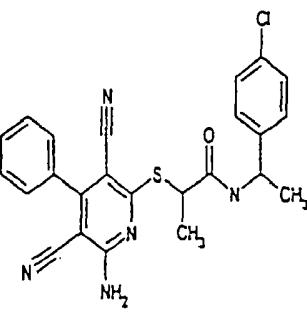
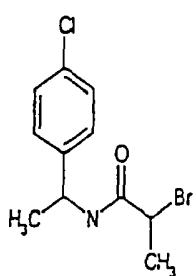
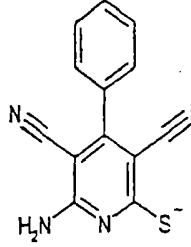
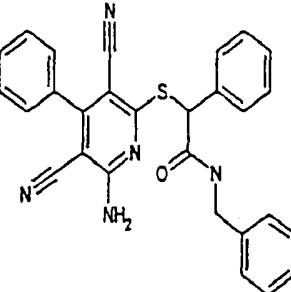
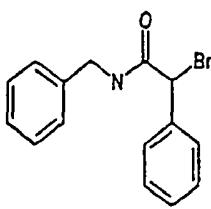
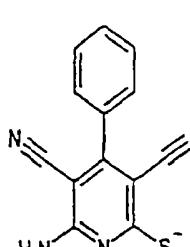
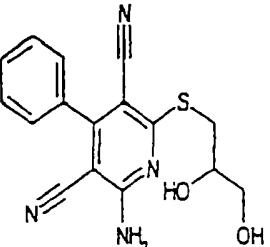
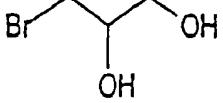
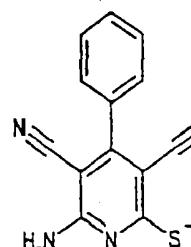
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť	zistená hmotnosť	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A93				413	414	414	12,1
A94				423	424	424	23,6
A95				434	435	435	67,3
A96				488	489	489	67,4
A97				496	497	497	90,2

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost' zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A98				510    511    55,7
A99				361    362    103,1
A100				371    372    48,3
A101				421    422    97,9
A102				435    436    51,7

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnost zistená	$[M+H]^+$ výtažok (% teor.)
A103				435 436	436 63,7
A104				296 297	297 82,0
A105				309 310	310 75,6
A106				310 311	311 72,5
A107				323 324	324 84,4

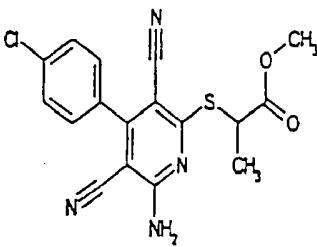
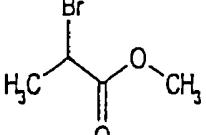
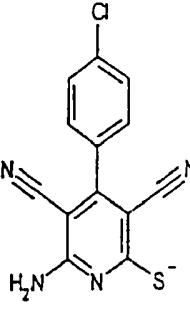
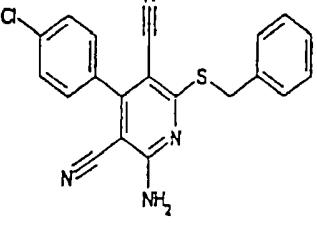
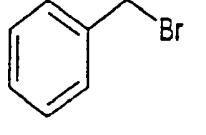
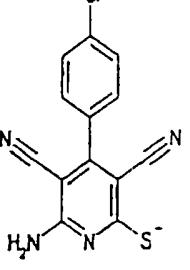
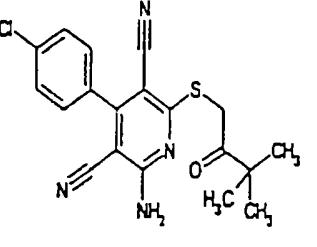
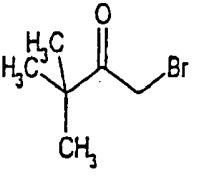
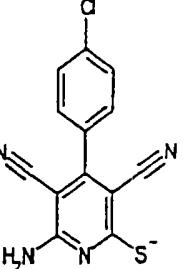
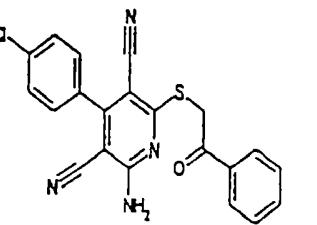
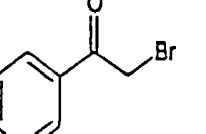
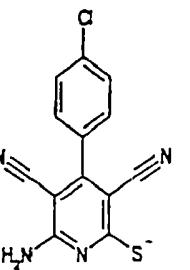
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] výtažok (% teor.)
A108				324    325    67,8
A109				338    339    71,8
A110				342    343    44,7
A111				350    351    18,5
A112				370    371    73,2

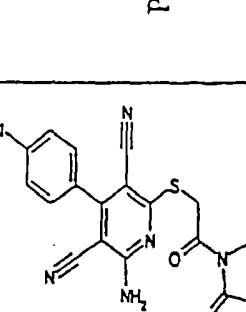
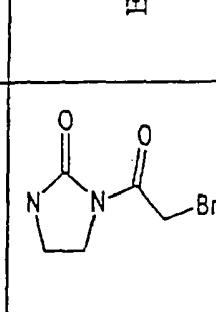
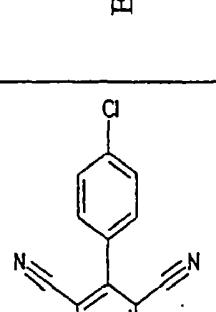
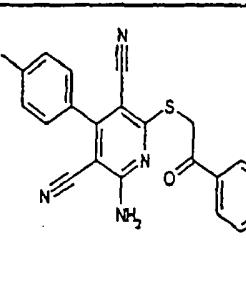
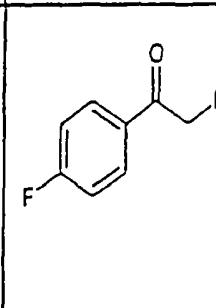
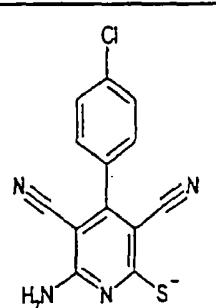
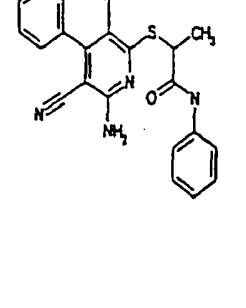
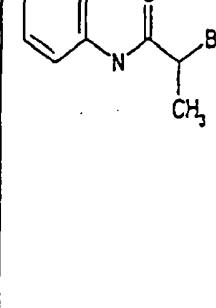
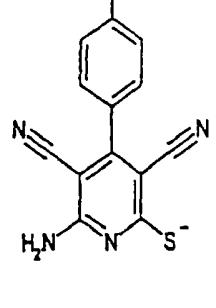
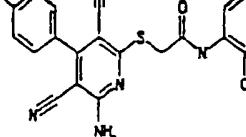
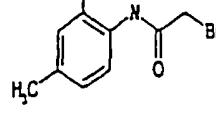
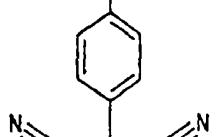
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladaná mol. hmotnost zistená	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A113				378	379	46,8
A114				388	389	91,4
A115				399	400	17,5
A116				414	415	16,7
A117				430	431	31,4

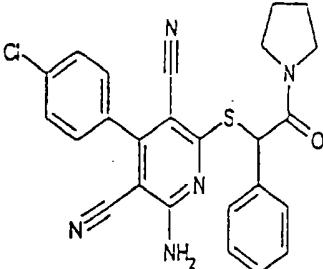
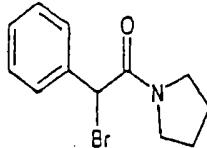
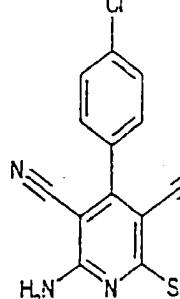
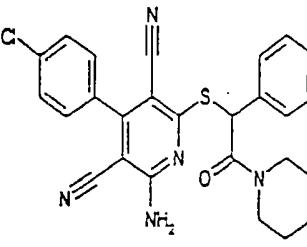
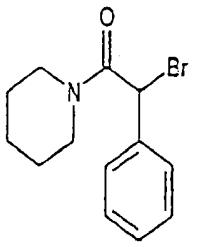
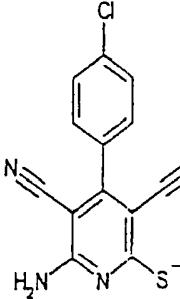
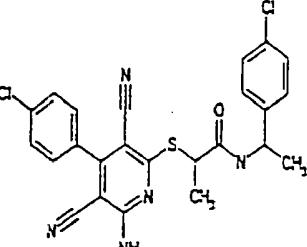
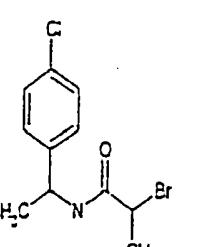
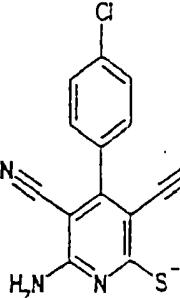
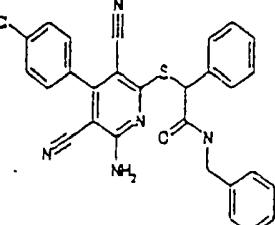
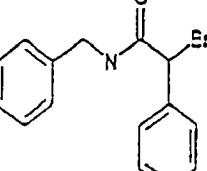
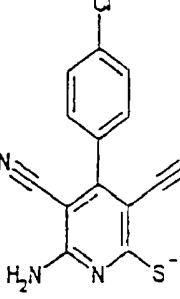
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnosť zistená	[M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)	
A118				454	455	58,4
A119				462	463	77,1
A120				476	477	13,0
A121				326	327	89,8

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol hmotnost' zistená +	[M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)	
A122				336	337	69,3
A123				386	387	73,2
A124				400	401	66,9
A125				400	401	74,2
A126				331	332	72,6

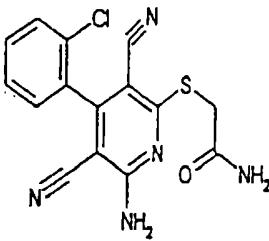
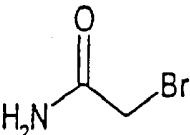
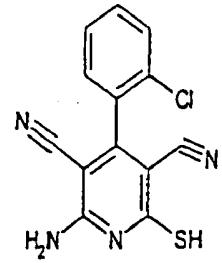
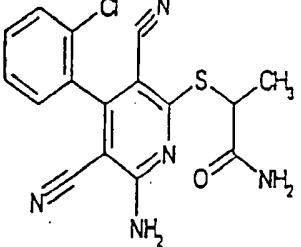
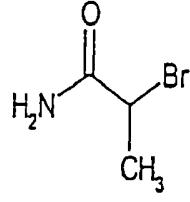
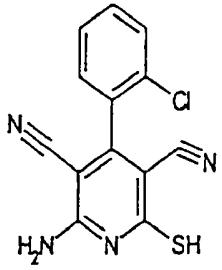
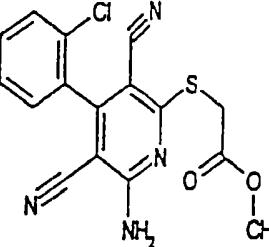
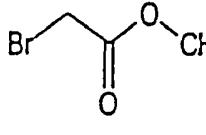
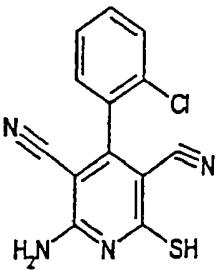
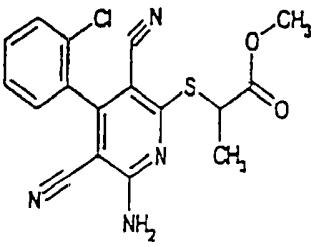
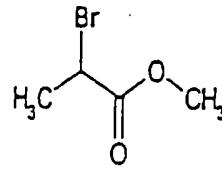
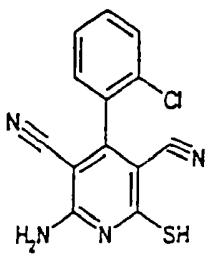
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A127				344    345    68,1
A128				345    346    70,2
A129				358    359    72,4
A130				359    360    44,3

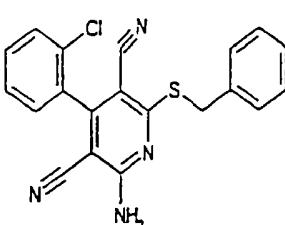
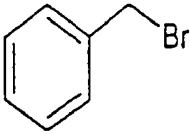
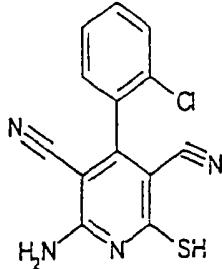
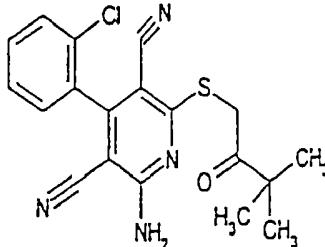
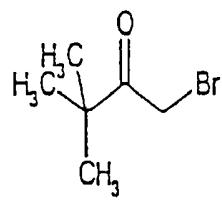
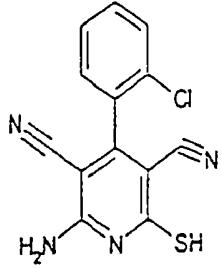
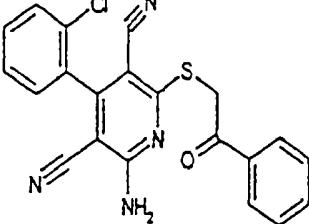
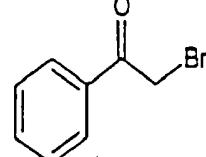
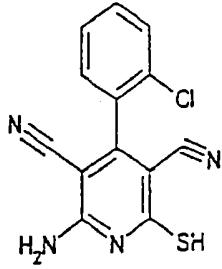
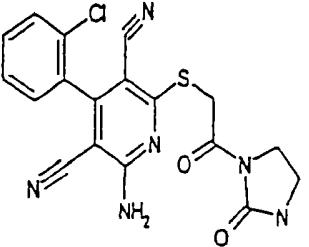
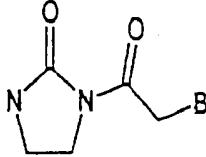
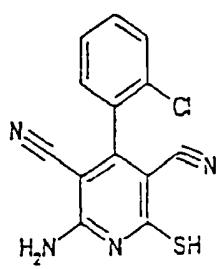
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladčaná mol hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A131				373      374	57,7
A132				377      378	17,2
A133				385      386	14,0
A134				405      406	8,9

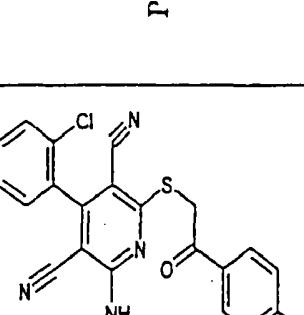
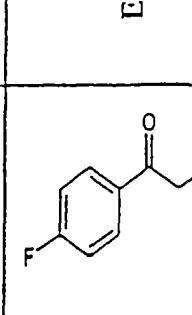
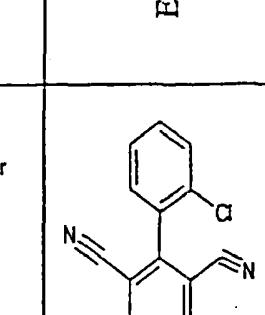
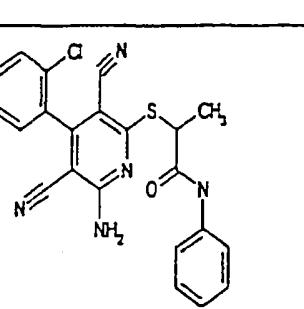
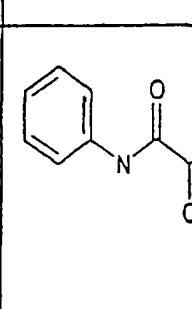
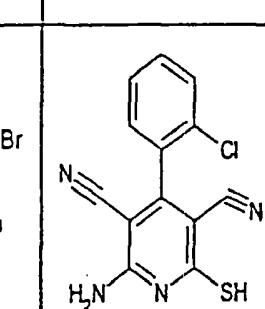
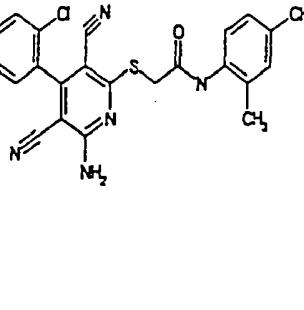
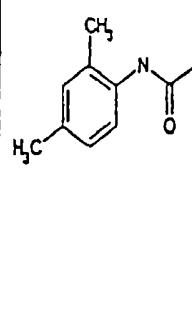
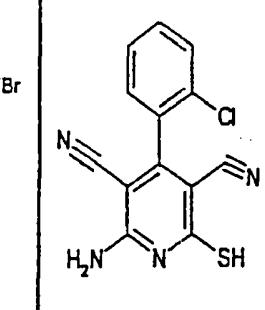
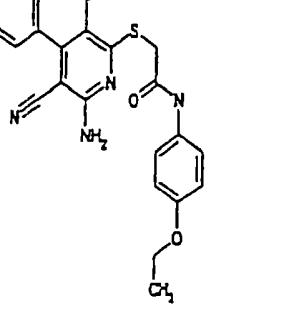
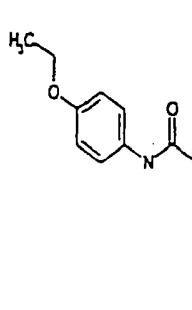
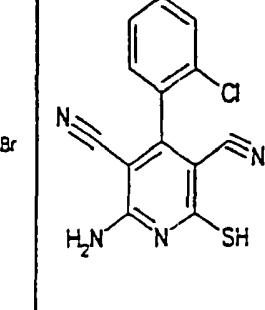
Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A135				413      414	17,2
A136				423      424	12,8
A137				434      435	10,1
A138				448      449	10,0

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A139				474	475	52,1
A140				488	489	52,3
A141				496	497	50,2
A142				510	511	43,5

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výžádok (% teor.)
A143				361	362	56,0
A144				435	436	3,7
A145				435	436	67,4
A146				331	332	64,1

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hládající mol. hmotnost zistěná	$[M+H]^+$	výtažek (% teor.)
A147				344	345	70,7
A148				358	359	72,7
A149				359	360	58,8
A150				373	374	56,3

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup>	výťažok (% teor.)
A151				377    378	55,5
A152				385    386	64,2
A153				405    406	32,4
A154				413    414	55,7

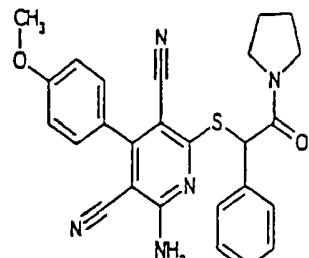
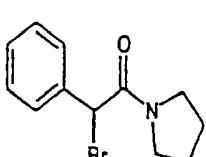
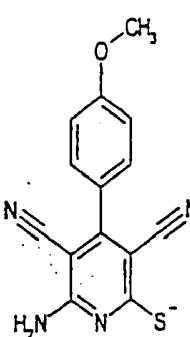
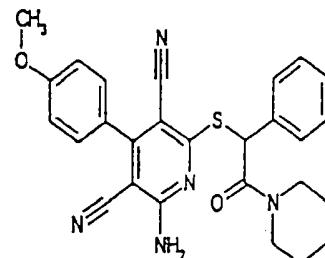
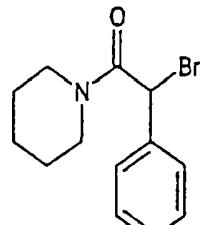
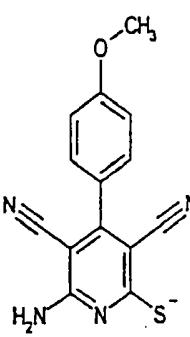
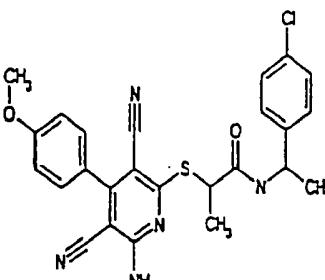
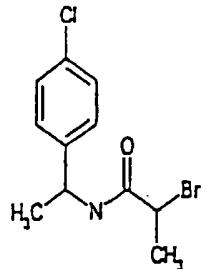
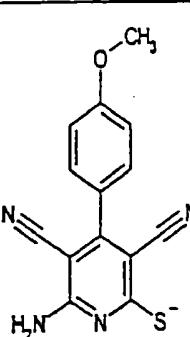
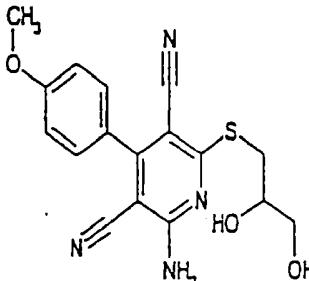
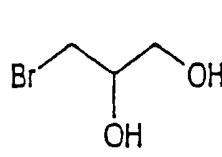
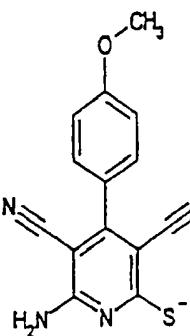
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodovaná mol. hmotnost' zistená [M+H] výtažek (% teor.)
A155				423    424    53,9
A156				434    435    74,9
A157				448    449    69,0
A158				464    465    72,0

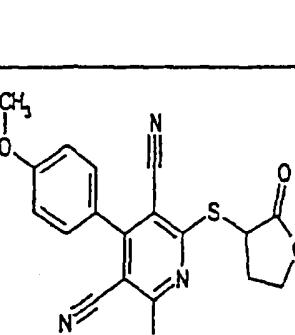
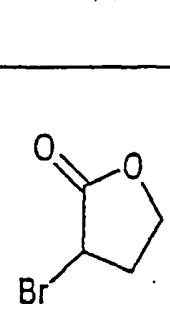
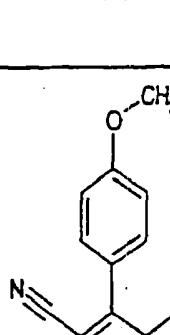
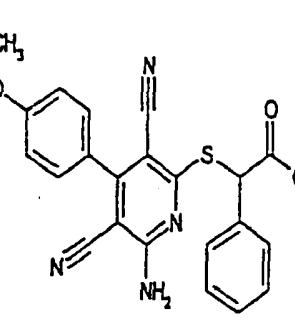
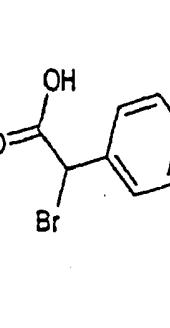
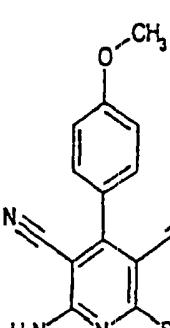
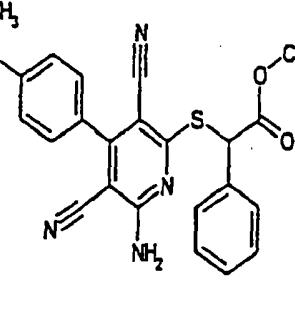
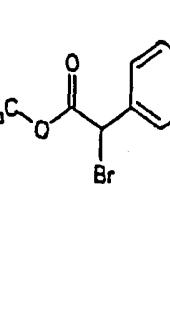
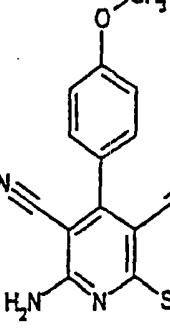
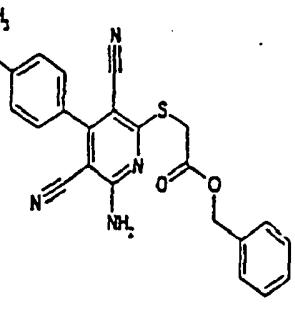
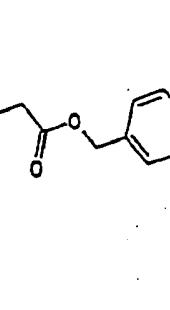
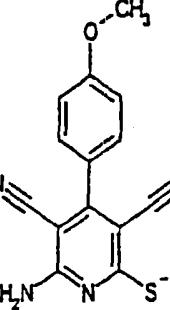
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A159				474	475	73,0
A160				488	489	75,2
A161				496	497	75,5
A162				510	511	67,4

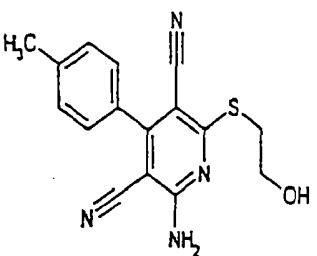
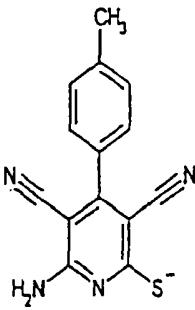
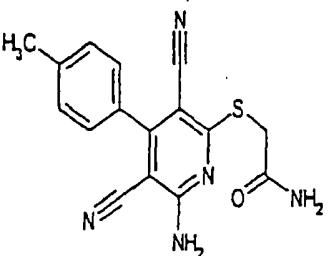
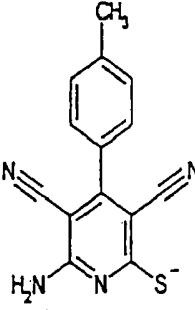
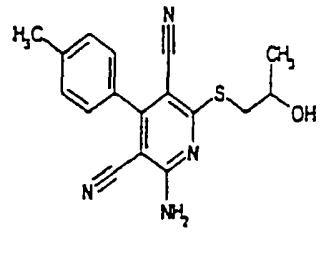
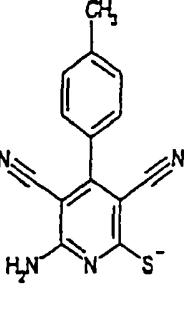
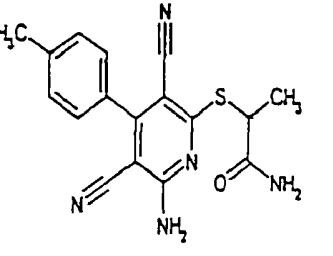
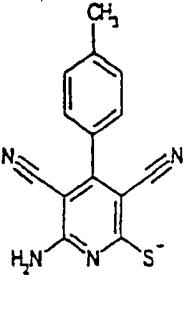
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A163				371      372	75,2
A164				421      422	57,7
A165				435      436	71,3
A166				435      436	54,0

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol hmotnost' zistená	$[M+H]^+$	výčažok (% teor.)
A167		<chem>OCBrCCCO</chem>		326	327	50,9
A168		<chem>N#Cc(=O)CCBr</chem>		339	340	76,3
A169		<chem>N#Cc(C)C(=O)CCBr</chem>		353	354	50,4
A170		<chem>C#Cc1ccccc1Br</chem>		372	373	30,6

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol hmotnosť zistená +	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A171				418	419	13,6
A172				430	431	63,8
A173				444	445	26,2
A174				460	461	32,2

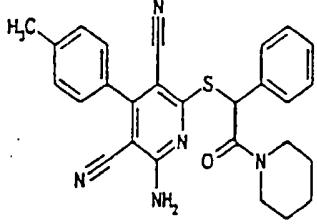
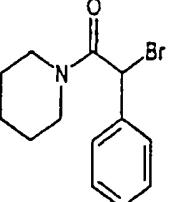
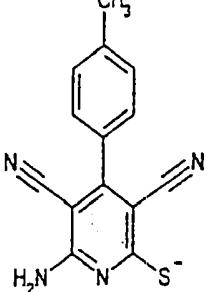
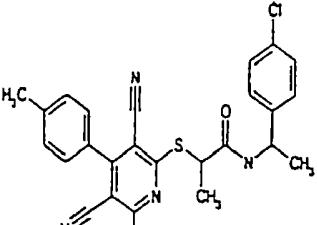
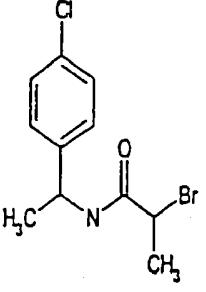
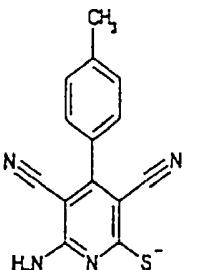
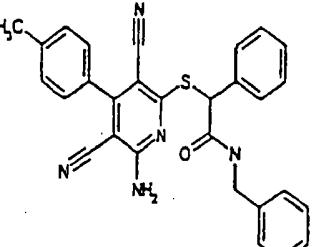
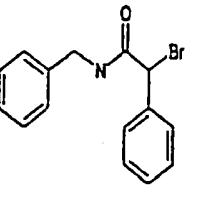
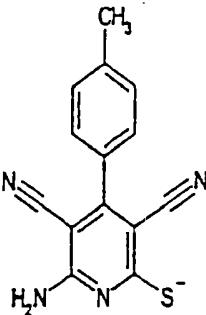
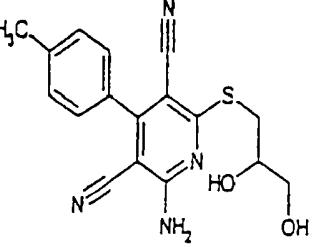
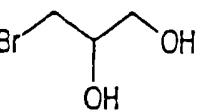
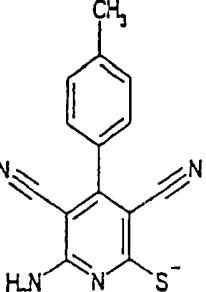
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená $[M+H]^+$ výtažok (% teor.)
A175				470 471 96,9
A176				484 485 18,2
A177				492 493 78,5
A178				356 357 17,1

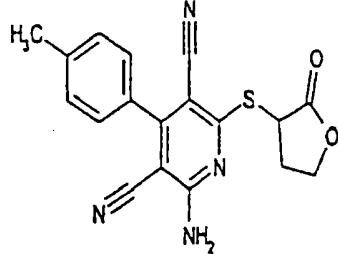
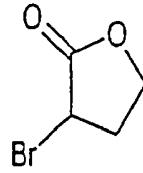
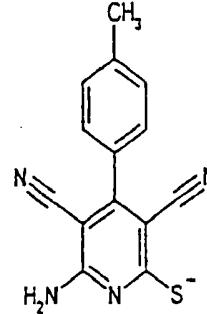
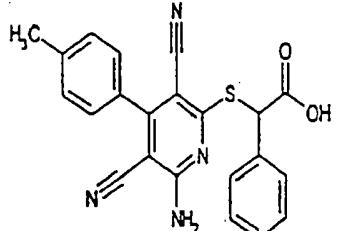
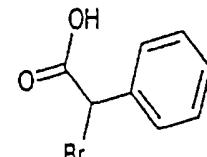
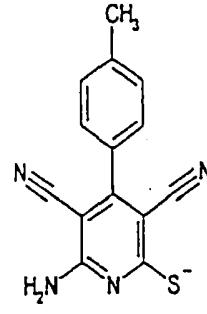
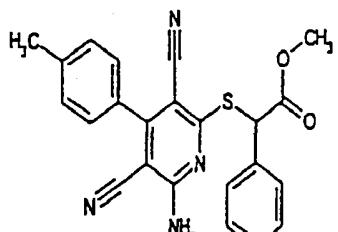
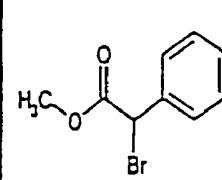
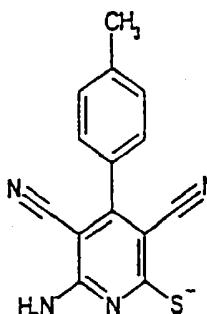
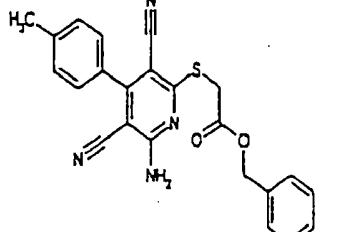
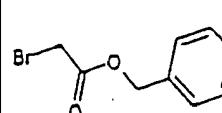
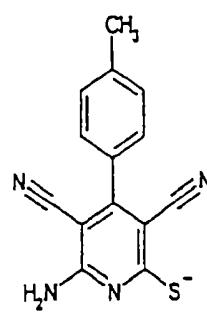
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	Inhalovaná mol. hmotnost' zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A179				366      367	31,1
A180				416      417	80,0
A181				430      431	66,2
A182				430      431	73,6

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A183		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$		310	311	28,4
A184		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$		323	324	39,3
A185		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Br}$		324	325	41,9
A186		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Br}$		337	338	40,9

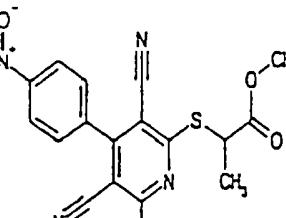
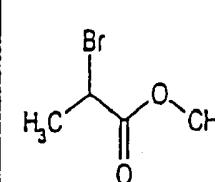
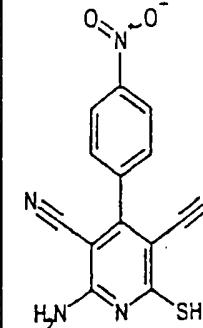
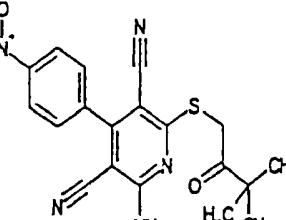
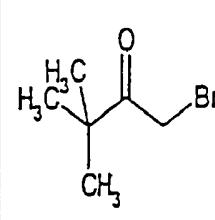
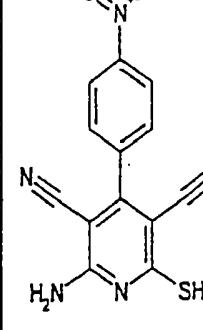
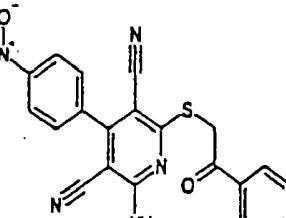
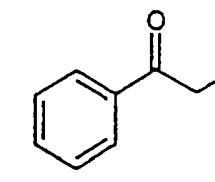
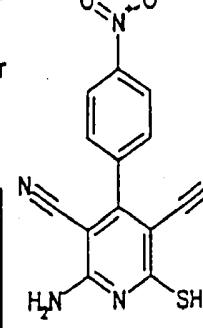
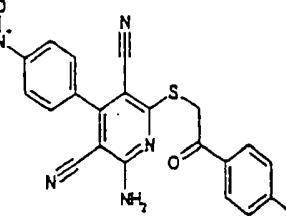
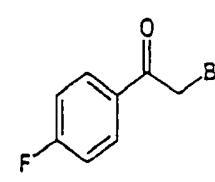
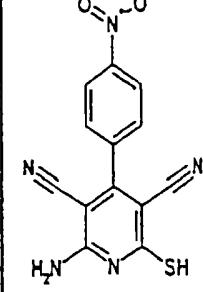
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A187				338	339	11,5
A188				352	353	29,2
A189				356	357	51,9
A190				364	365	77,4

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)	
A191				414	415	51,8
A192				428	429	58,2
A193				444	445	58,2
A194				454	455	29,5

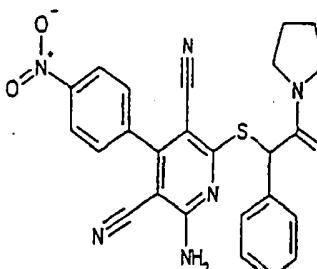
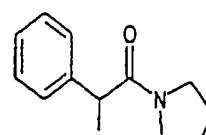
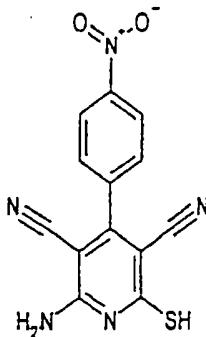
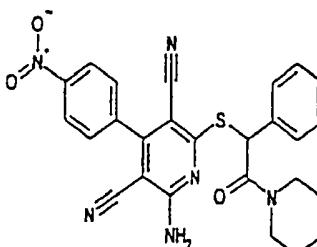
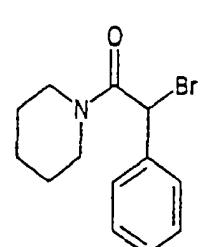
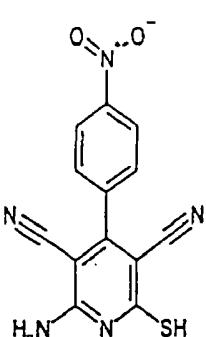
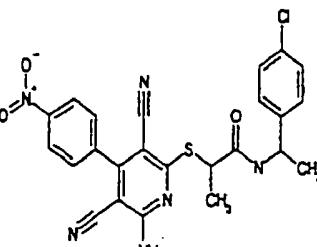
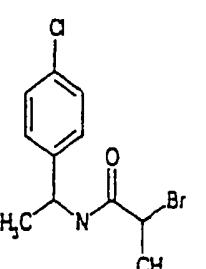
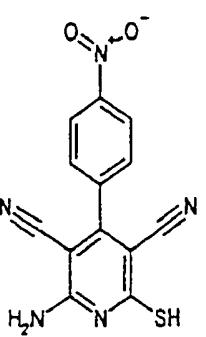
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažek (% teor.)
A195				468    469    43,8
A196				476    477    51,7
A197				490    491    73,9
A198				340    341    37,9

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A199				350	351	80,8
A200				400	401	48,4
A201				414	415	20,7
A202				414	415	61,0

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A203		$\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$		341	342	55,4
A204		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$		354	355	38,4
A205		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3-\text{Br}$		368	369	70,6
A206		$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$		369	370	49,5

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažek (% teor.)
A207				383    384    65,5
A208				395    396    14,2
A209				415    416    22,9
A210				433    434    40,8

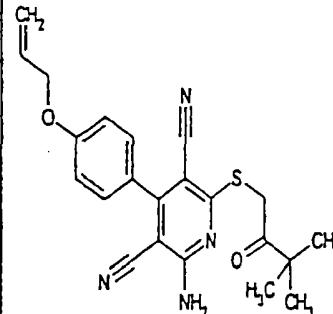
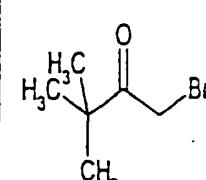
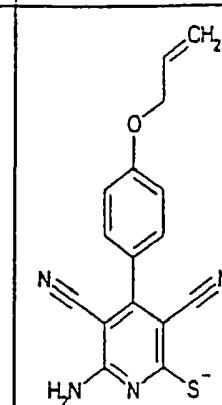
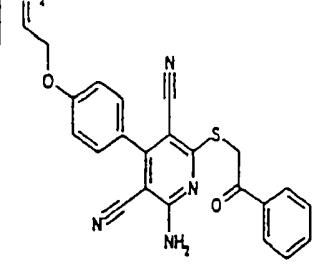
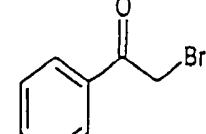
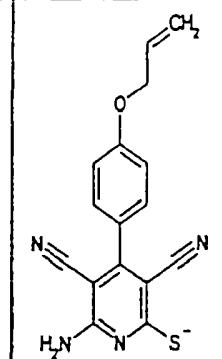
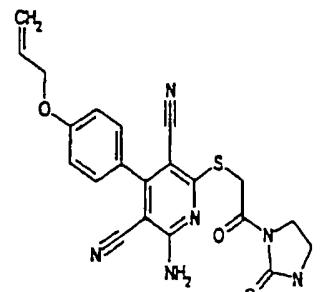
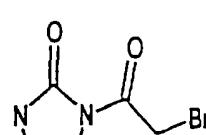
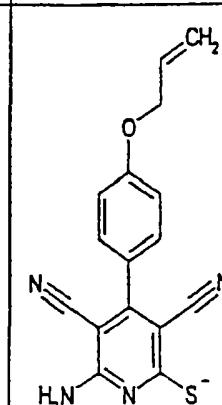
Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A211				444	445	70,2
A212				459	460	21,6
A213				475	476	57,5

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost	zistená hmotnost $[\text{M}+\text{H}]^+$	výtažok (% teor.)
A214				485	486	41,5
A215				499	500	43,1
A216				507	508	56,2

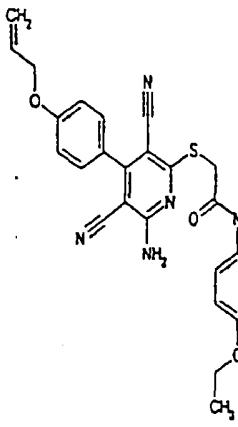
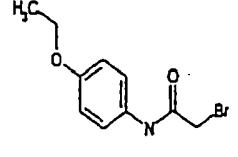
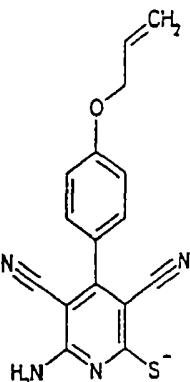
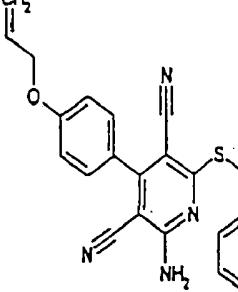
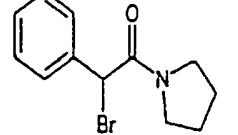
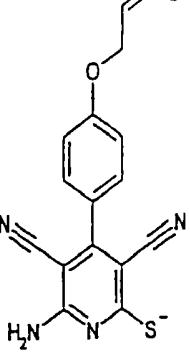
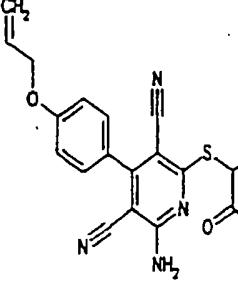
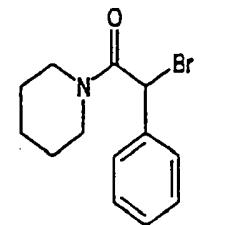
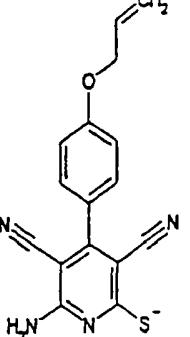
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A217				371    372    62,5
A218				381    382    39,9
A219				431    432    55,6
A220				445    446    32,6

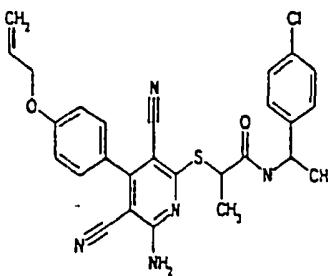
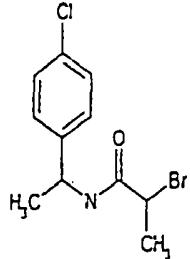
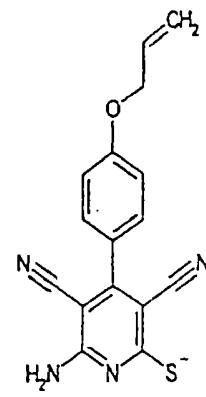
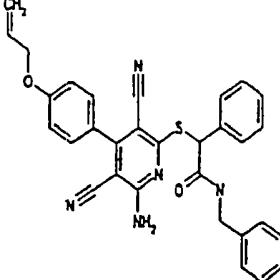
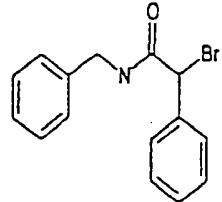
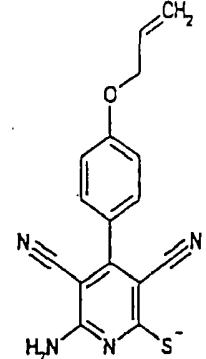
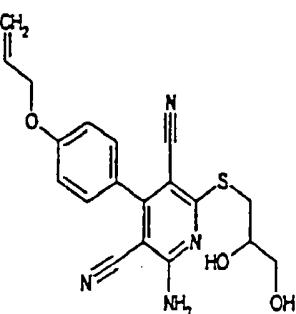
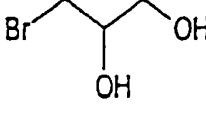
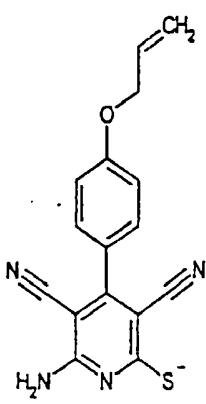
Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladána mol. hmotnosť	zistená $[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A221				352	353	61,3
A222				365	366	80,2
A223				366	367	73,1

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodgádána mol. hmotnost	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A224				379	380	81,7
A225				380	381	71,0
A226				394	395	65,9
A227				398	399	76,3

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A228				407	408	79,7
A229				427	428	40,8
A230				434	435	22,1

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená $[M+H]^+$ výtažok (% teor.)
A231				444      445      9,7
A232				456      457      15,6
A233				470      471      43,7

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A234				486    487    71,1
A235				496    497    96,4
A236				510    511    84,6

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A237				518	519	41,7
A238				532	533	28,8
A239				382	383	83,7

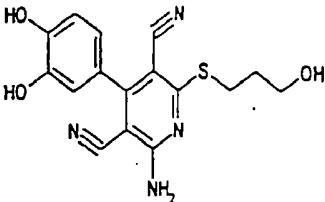
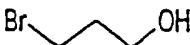
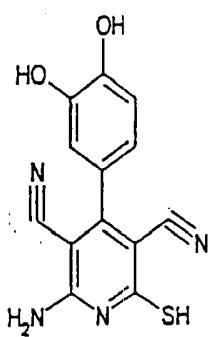
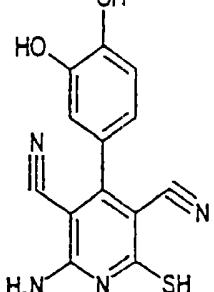
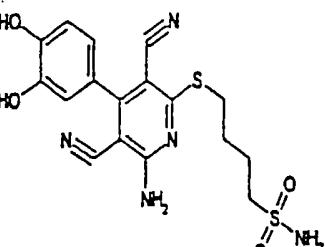
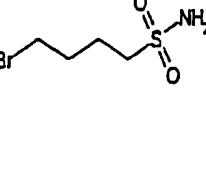
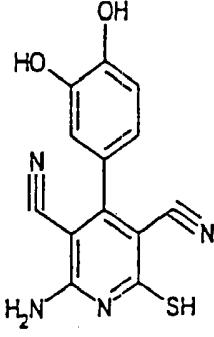
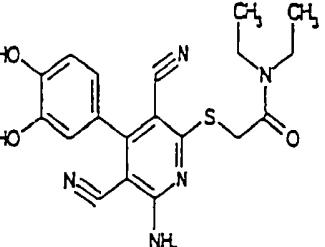
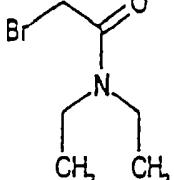
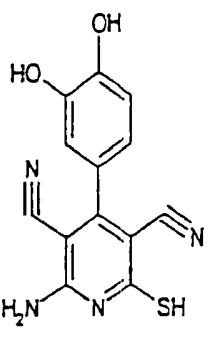
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mól. hmotnost' zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A240				392      393	54,8
A241				443      444	75,0
A242				457      458	50,2

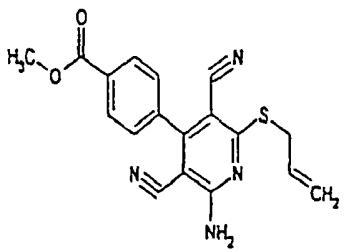
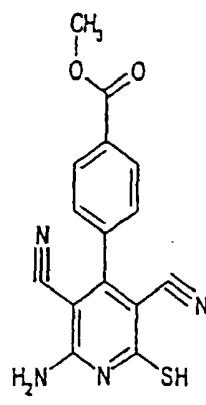
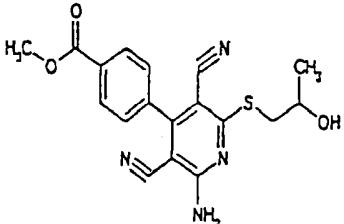
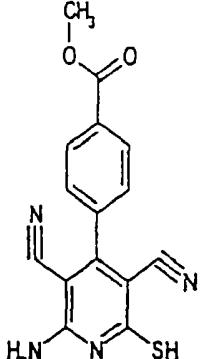
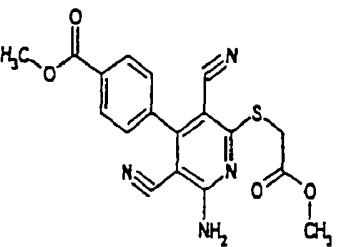
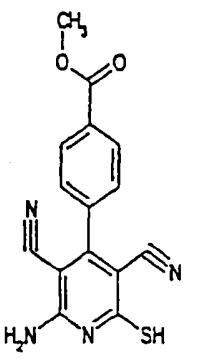
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A243				457    458    44,9
A244				352    353    54,5
A245				369    370    85,5
A246				370    371    60,7

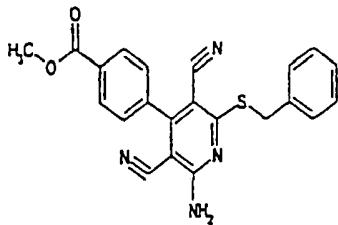
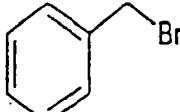
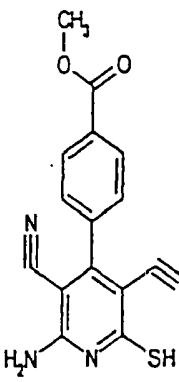
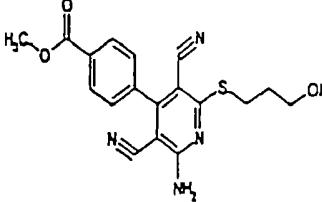
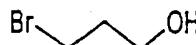
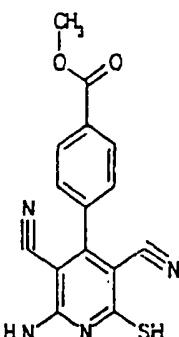
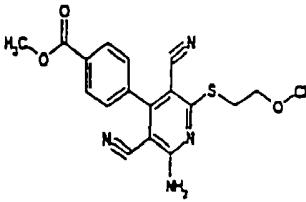
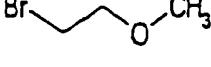
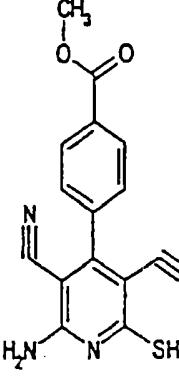
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená zistěna [M+H] <sup>+</sup>	výtažek (% teor.)
A247				384      385	59,1
A248				386      387	79,7
A249				370      371	51,6
A250				370      371	49,4

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A251		<chem>BrCCCCC(=O)N</chem>		448    449    70,4
A252		<chem>BrCC(=O)N(CC)CC</chem>		426    427    39,0
A253		<chem>BrCC=CC</chem>		324    325    66,9
A254		<chem>BrCCCO</chem>		328    329    90,1

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol hmotnosť	zistená $[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A255				341	342	114,5
A256				342	343	70,7
A257				356	357	77,7
A258				374	375	87,1

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol hmotnost' zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A259				342    343    85,3
A260				342    343    73,3
A261				419    420    91,3
A262				397    398    66,2

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost'	zistená $[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A263		$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{Br}$		350	351	50,5
A264		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Br}$		368	369	49,1
A265		$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$		382	383	58,6

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A266				400      401      53,4
A267				368      369      48,9
A268				368      369      31,8

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A269				381    382    30,2
A270				423    424    17,0
A271				338    339    71,2
A272				342    343    50,8

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnost zistená $[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A273				355      356	96,0
A274				356      357	69,0
A275				370      371	80,5
A276				372      373	85,4

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A277		<chem>BrCCCO</chem>		356    357    69,3
A278		<chem>BrCCOC</chem>		356    357    58,9
A279		<chem>BrCCCC(=O)NS(=O)(=O)N</chem>		434    435    84,4
A280		<chem>BrCC(C)C(=O)N(C)C</chem>		411    412    80,2

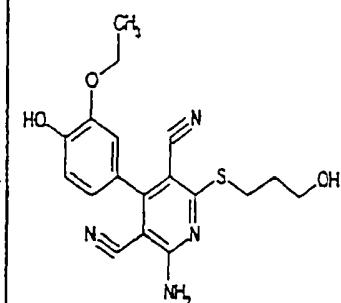
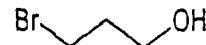
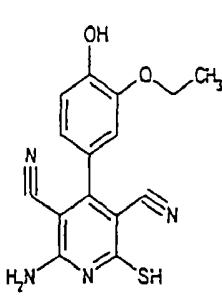
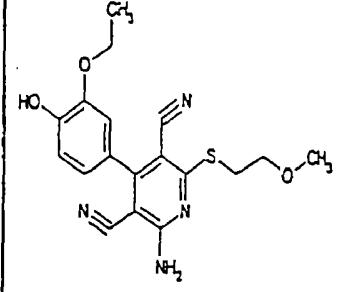
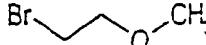
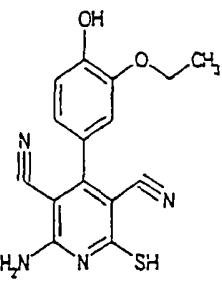
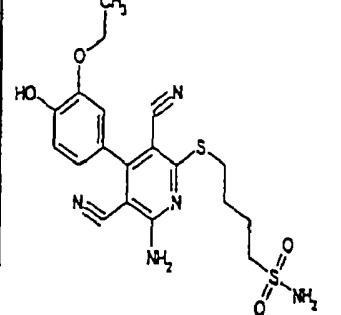
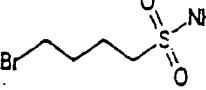
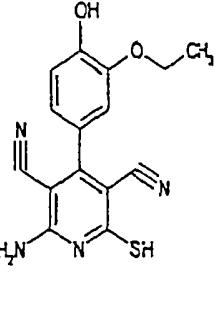
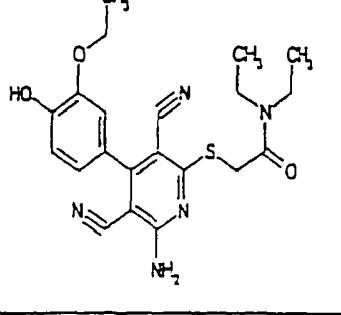
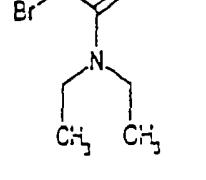
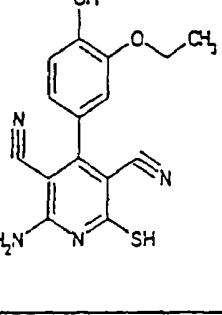
Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A281		$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{Br}$		338 339	60,6
A282		$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$		342 343	59,3
A283		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Br}$		356 357	62,0
A284		$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$		370 371	55,3

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost získaná [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A285				388    389    59,0
A286				356    357    43,2
A287				356    357    46,6
A288				434    435    62,5

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A289				411    412    24,5
A290				421    422    100,6
A291				438    439    75,4
A292				453    454    58,8

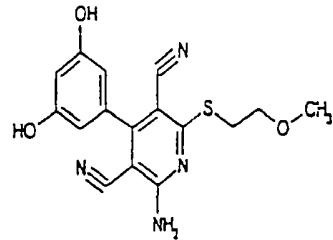
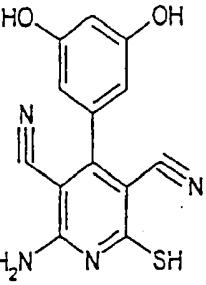
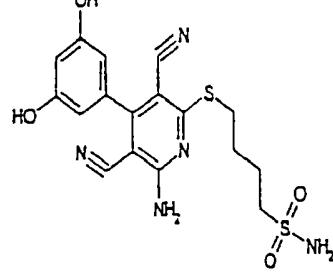
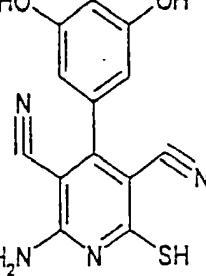
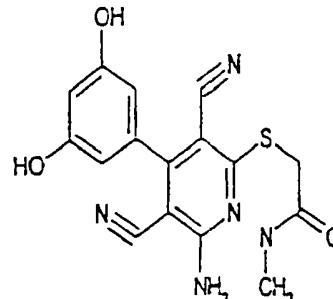
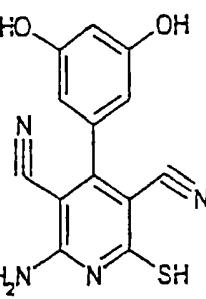
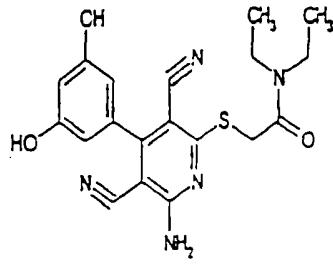
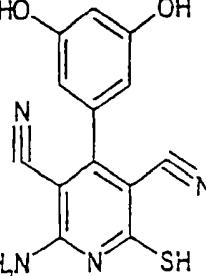
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A293		<chem>BrCCCO</chem>		439 440 50,2
A294		<chem>H2C=CCBr</chem>		352 353 68,7
A295		<chem>BrCCCO</chem>		356 357 73,5
A296		<chem>H2NCC(=O)Br</chem>		369 370 92,9

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hlášaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažek (% teor.)
A297				370    371    78,6
A298				384    385    71,0
A299				402    403    84,2
A300				386    387    100,9

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtržok (% teor.)
A301				370    371    100,4
A302				370    371    82,3
A303				448    449    82,0
A304				426    427    60,2

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnost' zistená	[M+H] <sup>+</sup>	výtažek (% teor.)
A305		$\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{Br}$		324	325	26,8
A306		$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{OH}$		328	329	33,8
A307		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Br}$		341	342	43,1
A308		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Br}$		342	343	34,2

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hradená mol. hmotnosť zistená $[M+H]^+$ výtažok (% teor.)
A309				356      357      30,9
A310				374      375      34,7
A311				358      359      41,0
A312				342      343      33,3

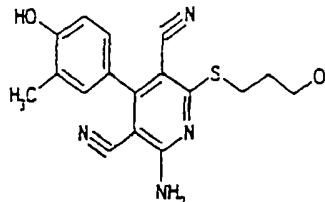
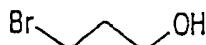
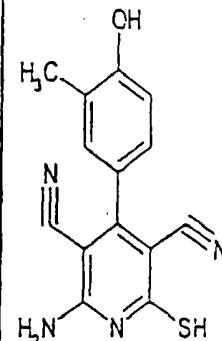
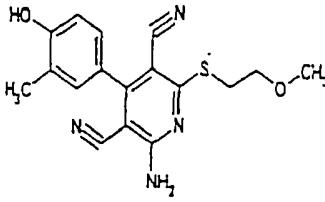
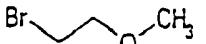
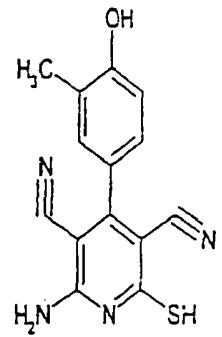
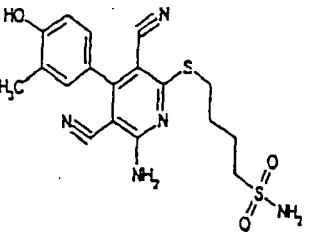
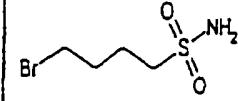
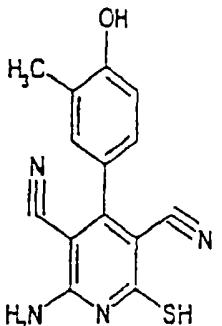
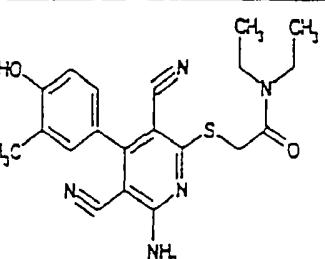
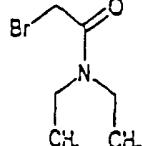
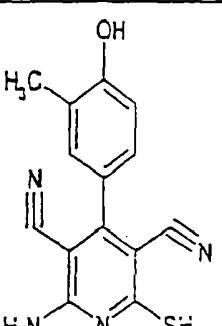
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť	zistená $[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A313		<chem>BrCCCO</chem>		342	343	25,1
A314		<chem>BrCCCCC(=O)N</chem>		419	420	30,3
A315		<chem>BrCC(=O)N(C)C</chem>		355	356	36,3
A316		<chem>BrCC(=O)N(CC)CC</chem>		397	398	30,7

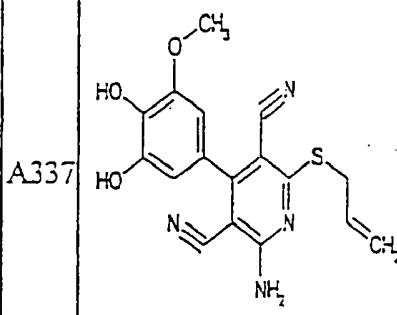
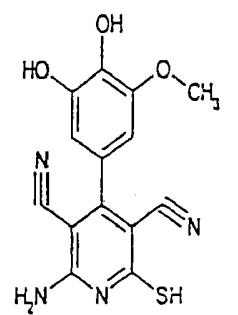
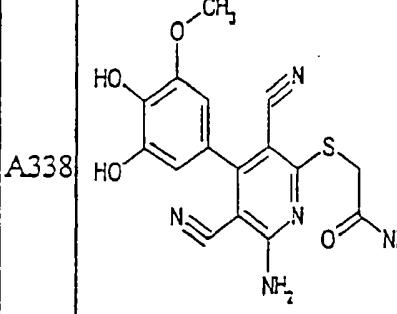
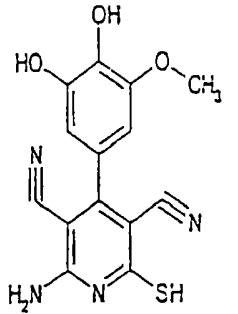
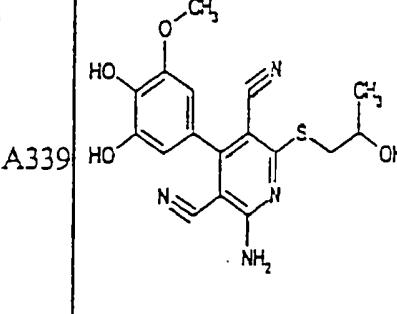
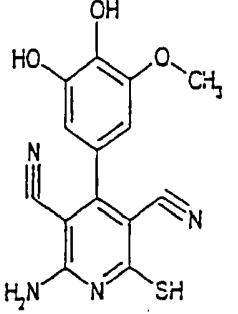
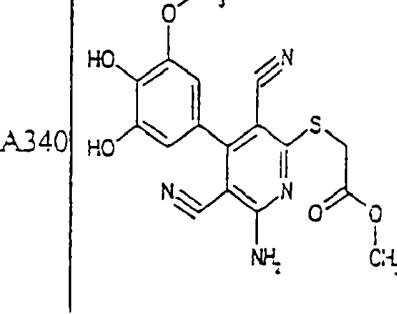
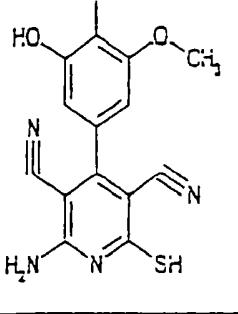
Priklad	Produkt	Edikt A	Edikt B	hládaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A317		<chem>H2C=CCBr</chem>		368    369    68,9
A318		<chem>BrCH2CH2OH</chem>		372    373    77,6
A319		<chem>H2NCH2C(=O)Br</chem>		385    386    107,4
A320		<chem>CC(C)CHBr</chem>		386    387    64,2

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A321				402	403	88,7
A322				386	387	73,8
A323				386	387	74,5
A324				464	465	83,3

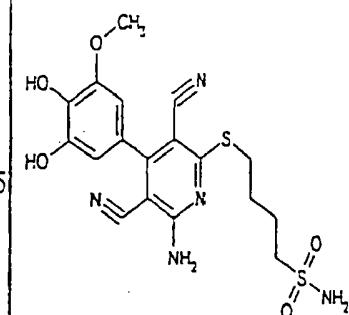
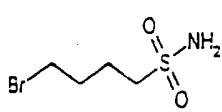
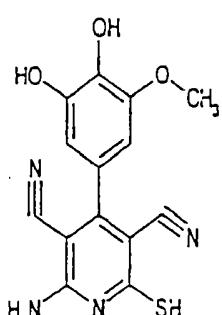
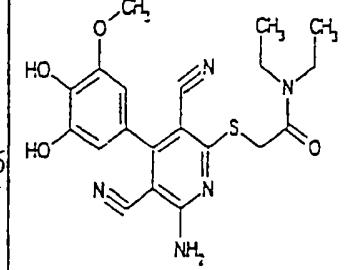
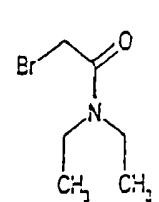
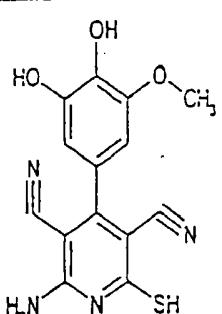
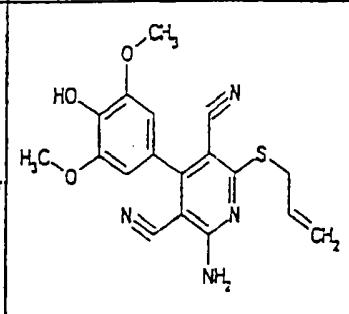
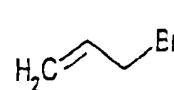
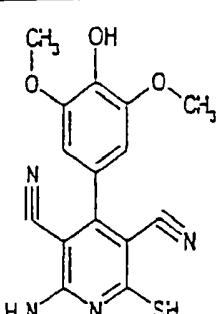
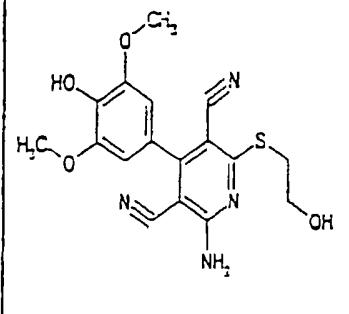
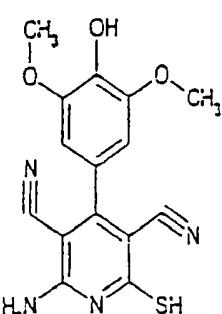
Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladaná mol. hmotnosť	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A325				442	443	85,6
A326				322	323	53,0
A327				326	327	19,3
A328				339	340	88,1

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená	$[M+H]^+$	výtažok (% teor.)
A329				340	341	77,3
A330				354	355	68,3
A331				372	373	59,3
A332				356	357	75,2

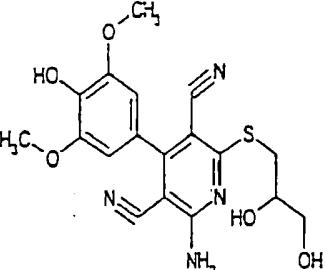
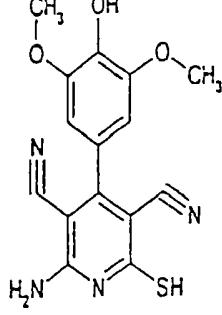
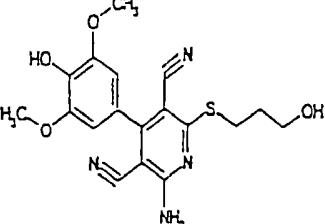
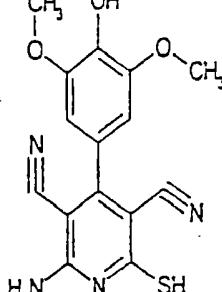
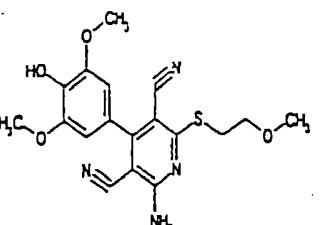
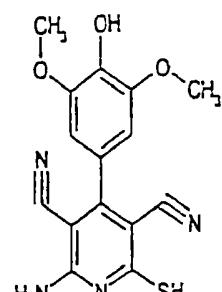
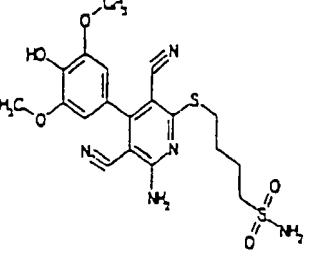
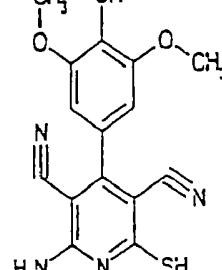
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená	[M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A333				340	341	47,0
A334				340	341	60,5
A335				418	419	80,5
A336				395	396	74,6

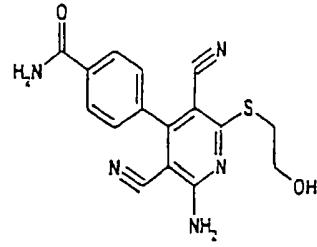
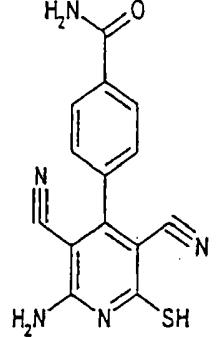
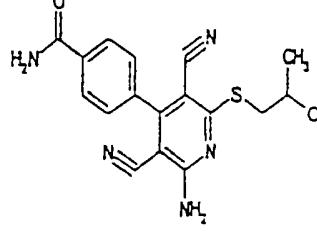
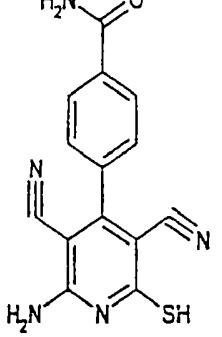
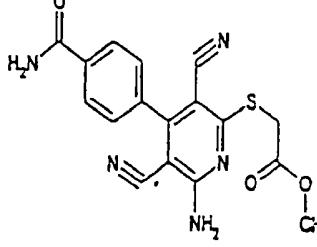
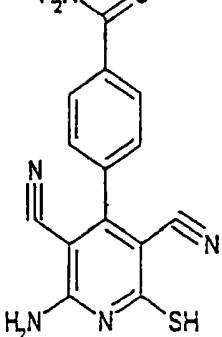
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnosť zistená	$[M+H]^+$ výžažok (% teor.)
A337		$\text{H}_2\text{C}\equiv\text{CH}-\text{Br}$		354	355 56,4
A338		$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Br}$		371	372 47,4
A339		$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Br}$		372	373 68,5
A340		$\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_3$		386	387 81,0

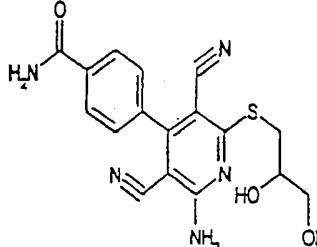
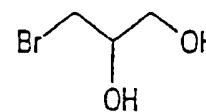
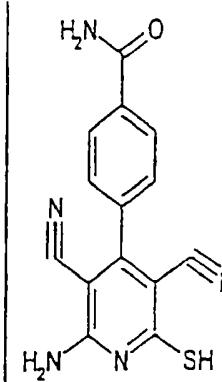
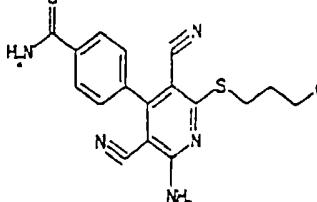
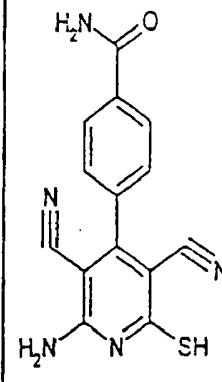
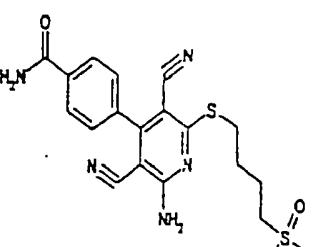
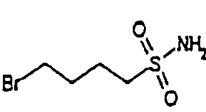
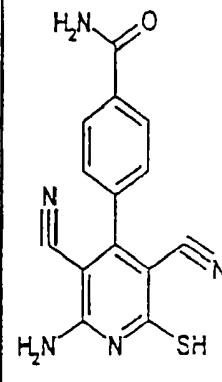
Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hradaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výčažok (% teor.)
A341				404    405    77,1
A342				388    389    64,1
A343				372    373    65,5
A344				372    373    67,9

Priklad	Produkt	Produkt A	Produkt B	hledaná mol. hmotnost zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A345				450      451      77,0
A346				427      428      77,2
A347				368      369      69,5
A348				372      373      10,7

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená $[M+H]^+$	$\frac{[M+H]^+}{\text{vytazok}}$ (% teor.)
A349				385    386	46,2
A350				386    387	75,6
A351				400    401	31,7
A352				418    419	90,8

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená $[M+H]^+$ výtažok (% teor.)
A353		<chem>BrCC(O)CO</chem>		402 403 92,4
A354		<chem>BrCCCCO</chem>		386 387 73,2
A355		<chem>BrCCOC</chem>		386 387 55,6
A356		<chem>BrCCCC(=O)N</chem>		464 465 85,4

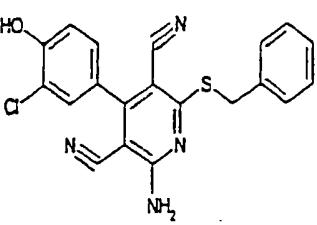
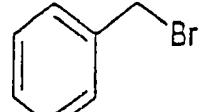
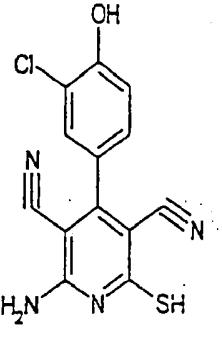
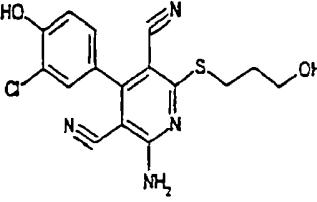
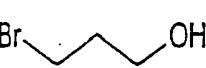
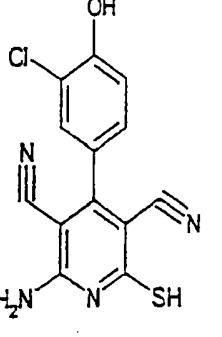
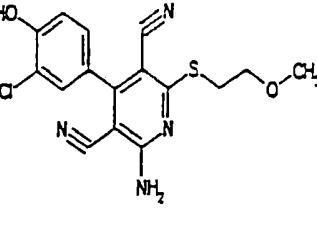
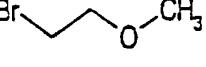
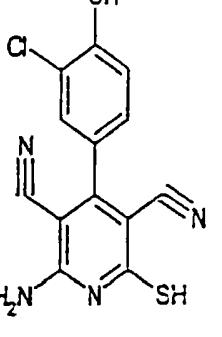
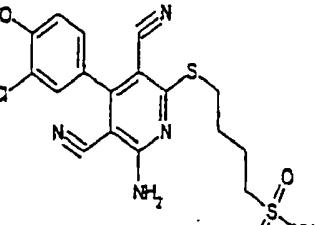
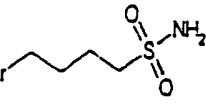
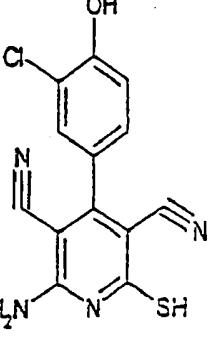
Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hľadaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A357		<chem>BrCCCO</chem>		339    340    58,9
A358		<chem>CC(CBr)CO</chem>		353    354    89,1
A359		<chem>BrCC(=O)OC</chem>		367    368    61,5

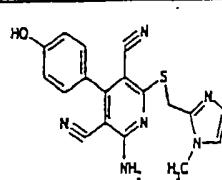
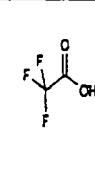
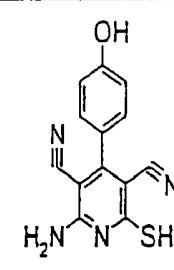
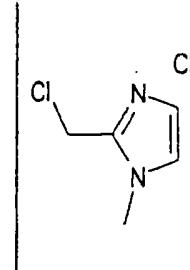
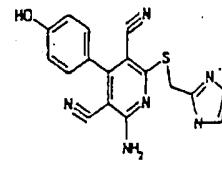
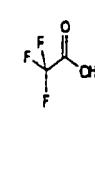
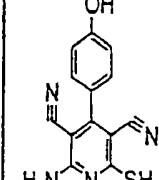
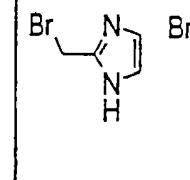
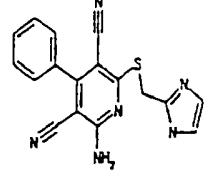
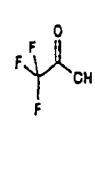
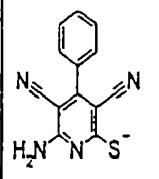
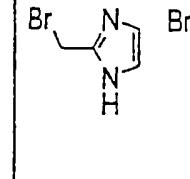
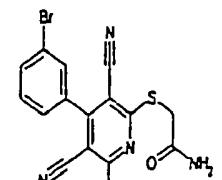
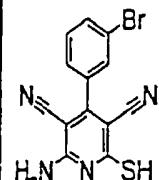
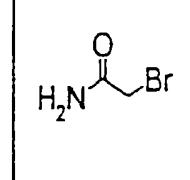
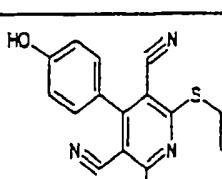
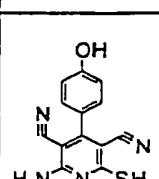
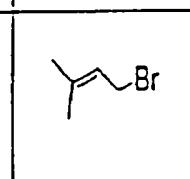
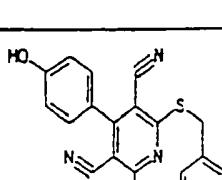
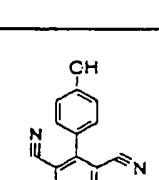
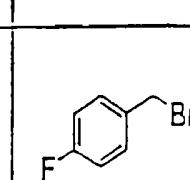
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená	$[M+H]^+$	výtažek (% teor.)
A360				369	370	65,2
A361				353	354	61,7
A362				431	432	53,9

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A363				408	409	61,7
A364				317	318	35,9
A365				334	335	24,5

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost zistená $[M+H]^+$ výtažok (% teor.)
A366				349    350    41,2
A367				367    368    45,2
A368				335    336    50,1
A369				343    344    75,6

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	Planned mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A370				347 348 89,4
A371				360 361 81,7
A372				361 362 89,0
A373				375 376 60,8

Príklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hladaná mol. hmotnosť zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A374				393 394 69,5
A375				361 362 21,9
A376				361 362 56,5
A377				438 439 90,7

Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A 378	 			476	477	40,3
A 379	 			462	463	16,4
A 380	 			446	447	71,7
A 381				388	389	74,2
A 382				336	337	76,4
A 383				376	377	68,3

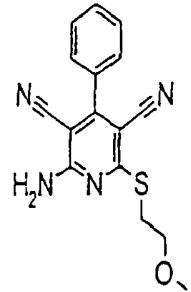
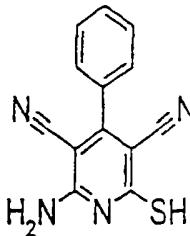
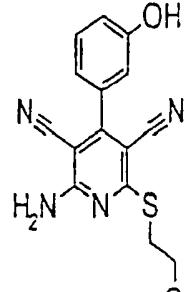
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnosť	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A 384				376	377	66,4
A 385				388	389	64,9
A 386				393	394	57,7
A 387				431	432	23,4
A 388				400	401	46,5
A 389				456	457	5,5

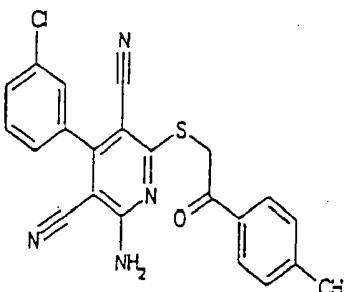
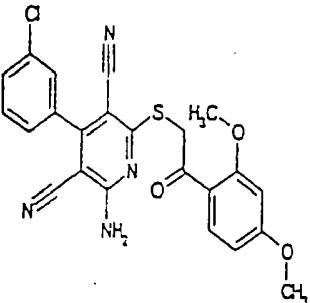
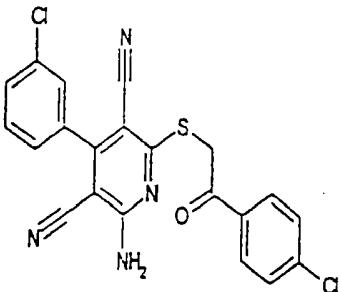
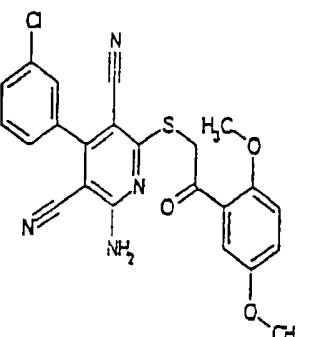
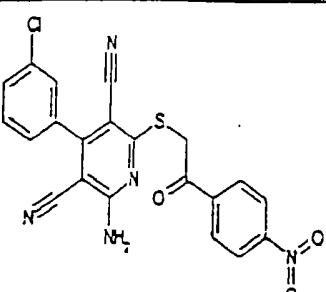
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hledaná mol. hmotnost	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A 390				386	387	62,9
A 391				403	404	60,2
A 392				416	417	18,0
A 393				383	384	55,6
A 394				424	425	56,5
A 395				527	528	67,8
A 396				367	368	13,6

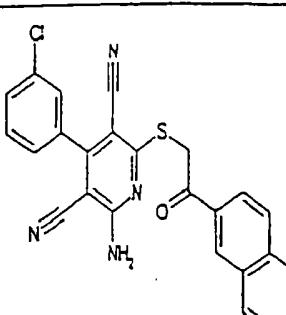
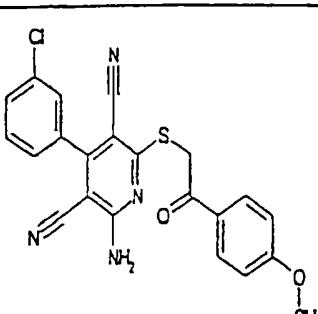
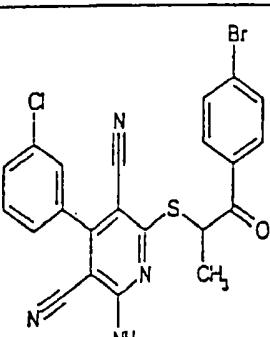
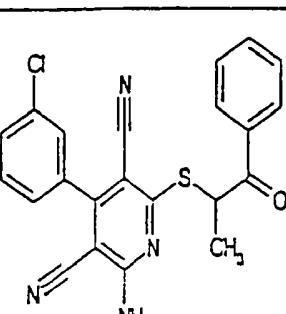
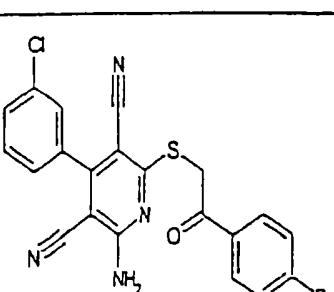
Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnost'	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A 397				343	344	23,6
A 398				384	385	15,6
A 399				367	368	72,4
A 400				367	368	7,1
A 401				408	409	78,1
A 402				511	512	45,0

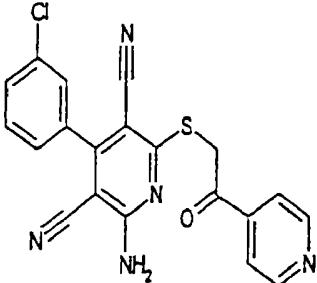
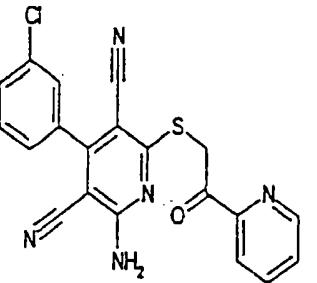
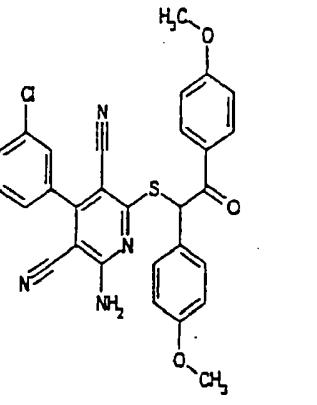
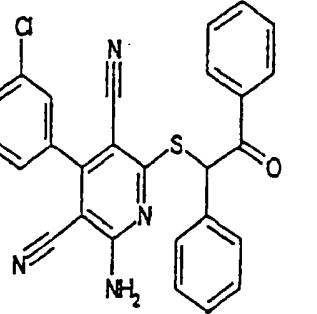
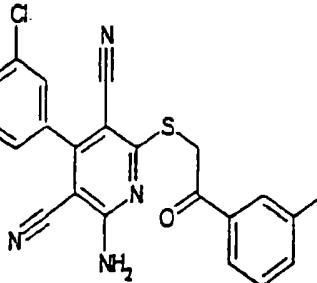
Příklad	Produkt	Elukt A	Elukt B	hodaná mol. hmotnost	zistená [M+H] <sup>+</sup> výtažok (% teor.)
A 403				380	381 21,8
A 404				399	400 47,3
A 405				353	354 56,6
A 406				367	368 43,3
A 407				367	368 49,8

Příklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	Mladaná mol. hmotnost	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A 408			<chem>OCCBr</chem>	364	365	68,6
A 409				446	447	57,3
A 410			<chem>CNCC(=O)Br</chem>	377	378	15,5
A 411			<chem>ClCc1cc[nH]cn1HCl</chem>	332	333	35,4

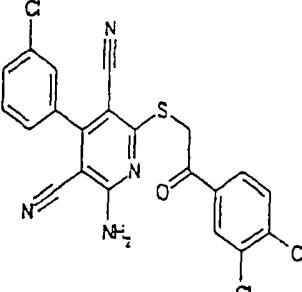
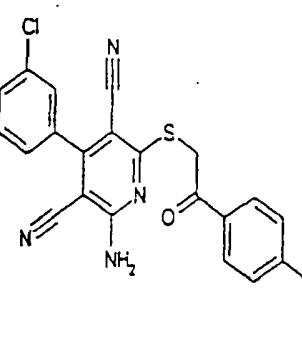
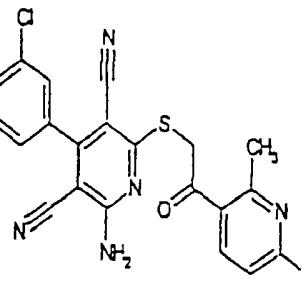
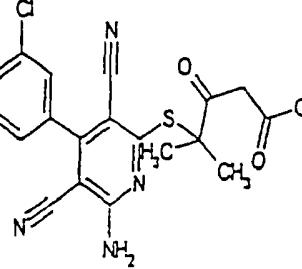
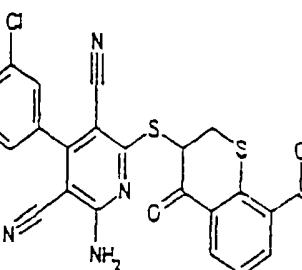
Priklad	Produkt	Edukt A	Edukt B	hodaná mol. hmotnosť	zistená [M+H] <sup>+</sup>	výtažok (% teor.)
A 412			MeOCH <sub>2</sub> Br	310	311	86,4
A 413			MeOCH <sub>2</sub> Br	326	327	46,4

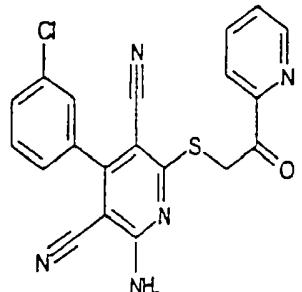
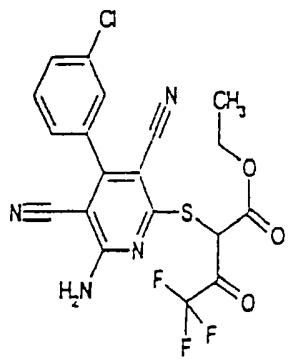
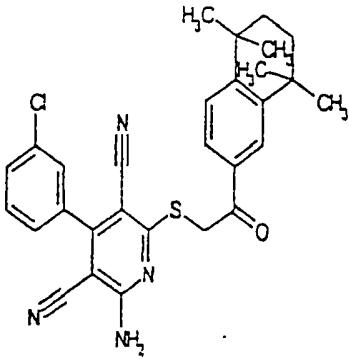
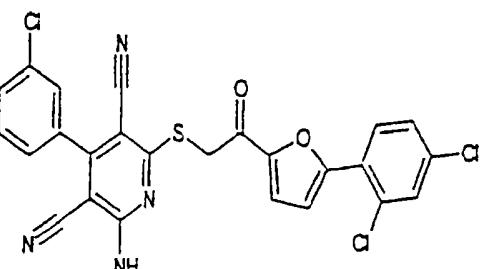
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B1		419
B2		465
B3		439
B4		465
B5		450

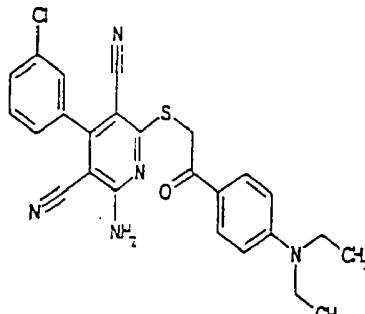
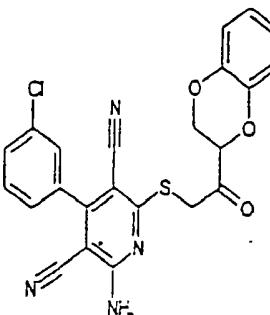
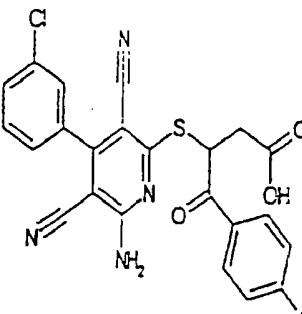
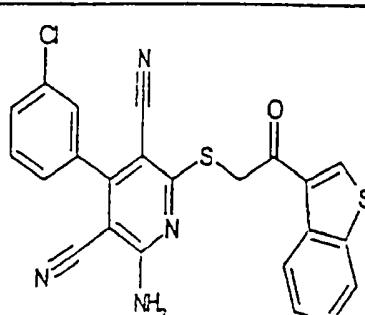
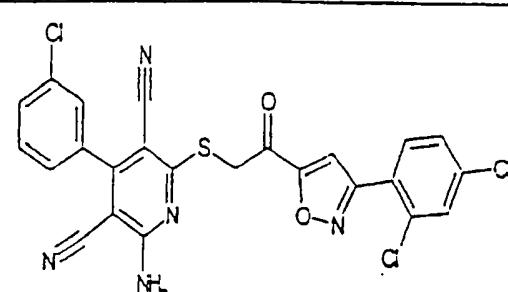
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B6		455
B7		435
B8		498
B9		419
B10		484

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B11		406
B12		406
B13		541
B14		481
B15		423

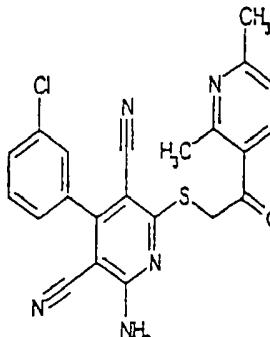
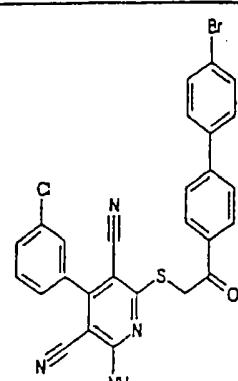
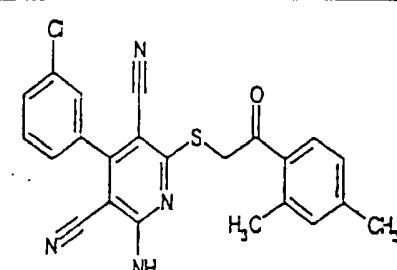
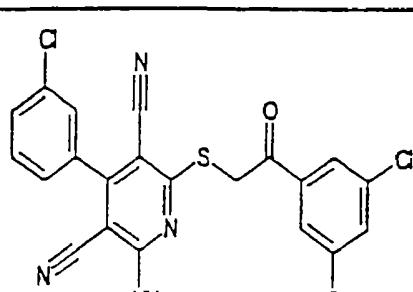
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B16		473
B17		474
B18		450
B19		515
B20		439

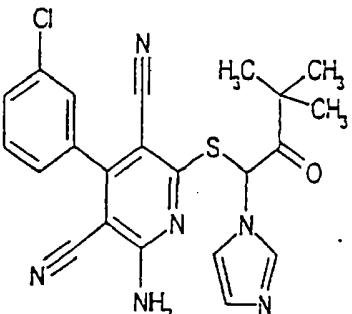
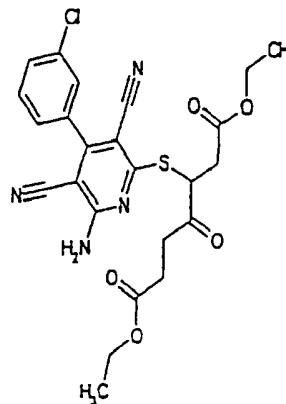
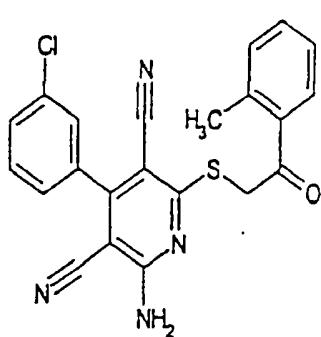
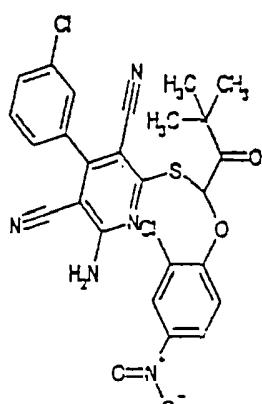
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B21		474
B22		430
B23		434
B24		443
B25		507

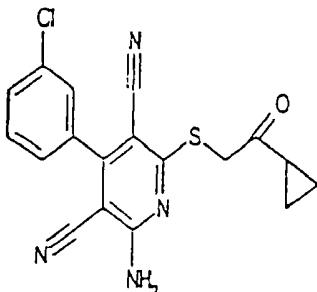
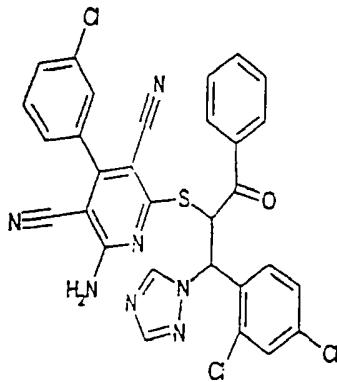
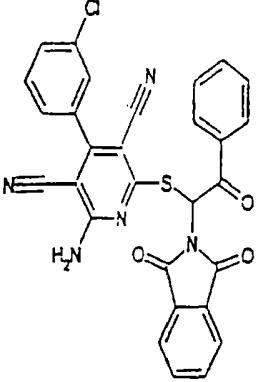
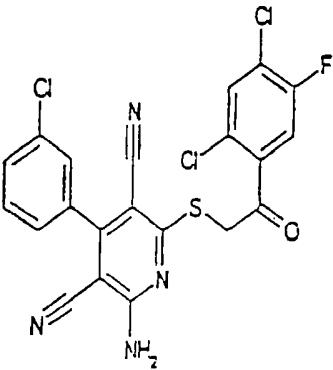
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B26		406
B27		469
B28		515
B29		540

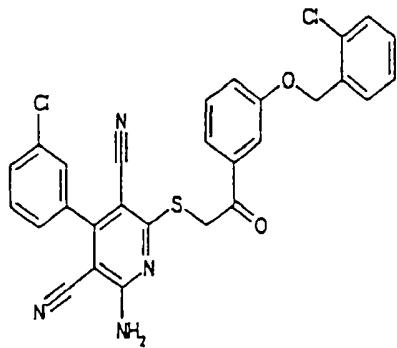
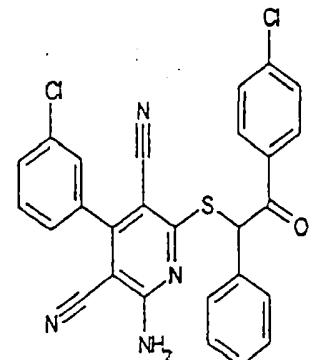
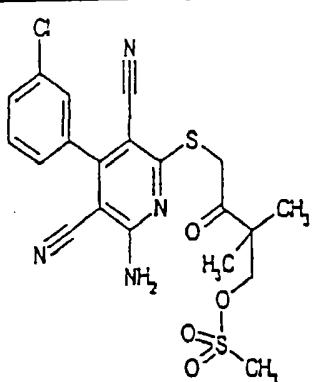
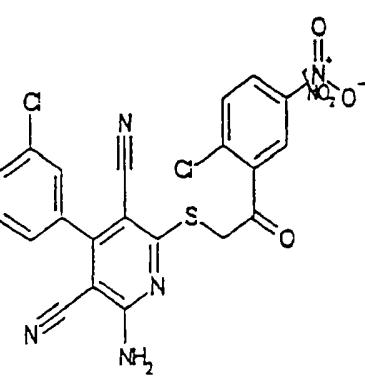
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B30		476
B31		463
B32		497
B33		461
B34		541

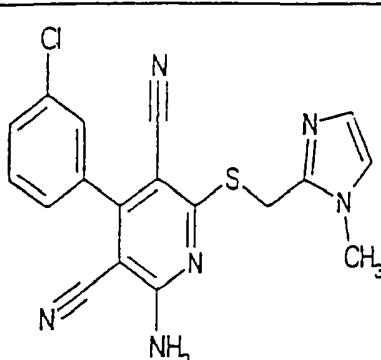
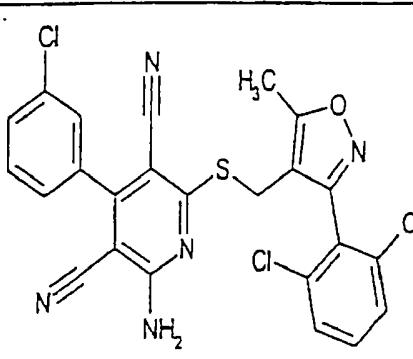
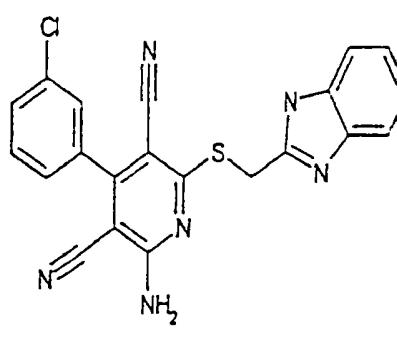
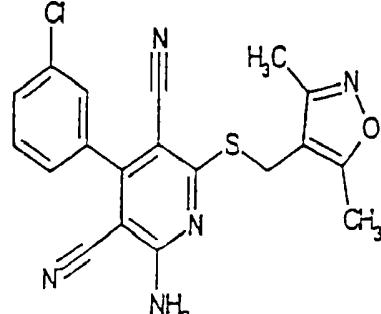
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B35		562
B36		486
B37		473
B38		373

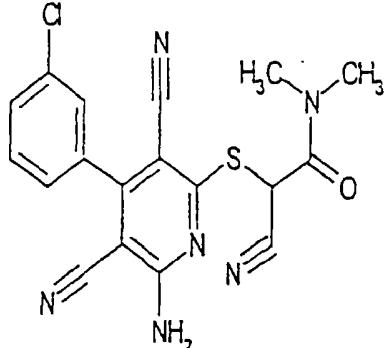
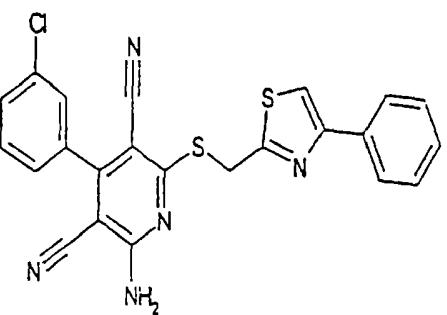
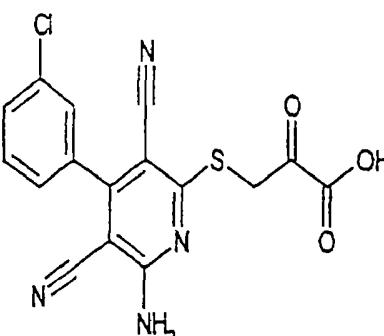
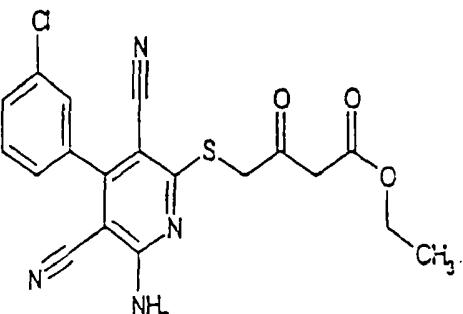
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B39		434
B40		560
B41		433
B42		474

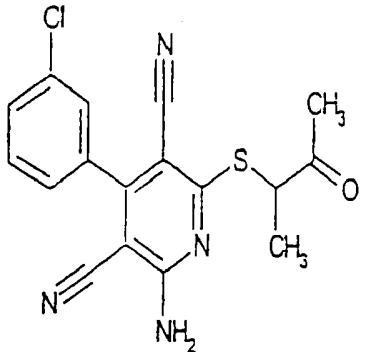
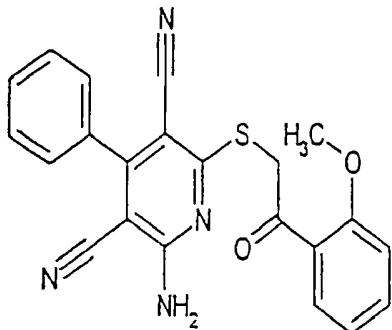
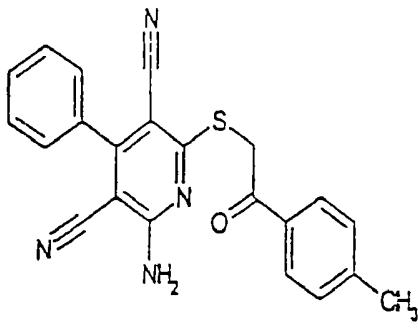
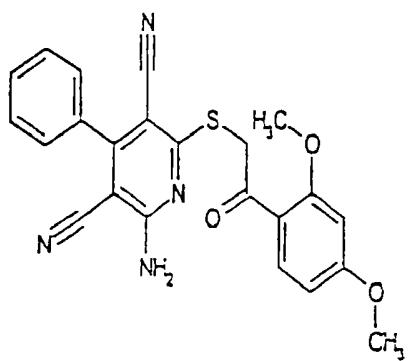
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B43		451
B44		515
B45		419
B46		556

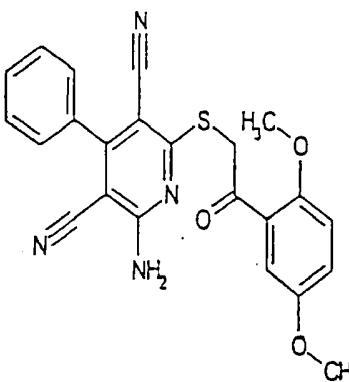
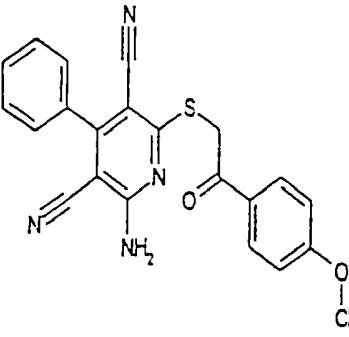
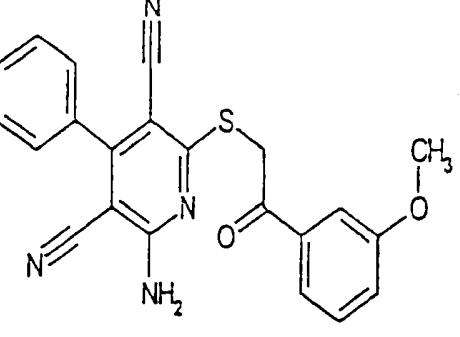
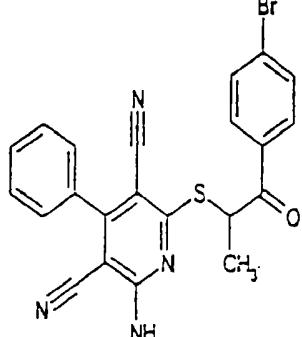
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B47		369
B48		631
B49		550
B50		492

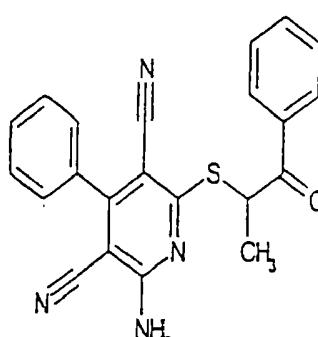
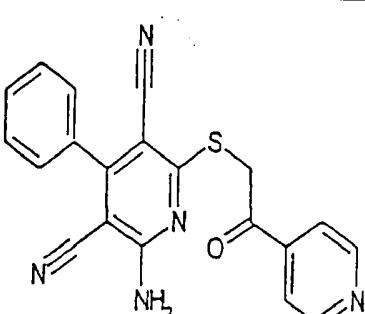
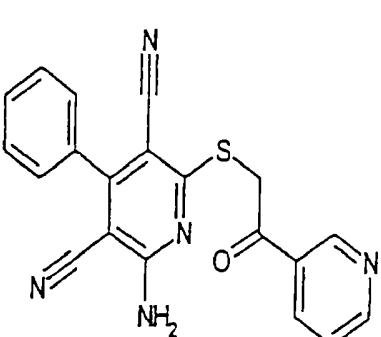
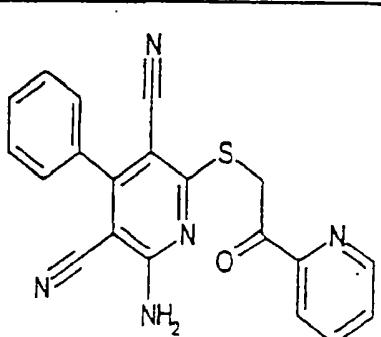
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B51		545
B52		515
B53		479
B54		484

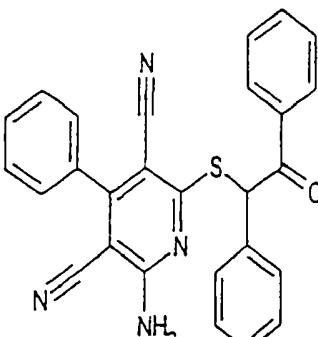
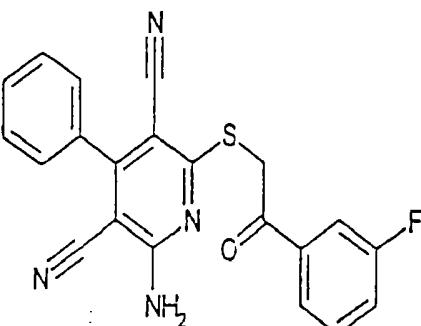
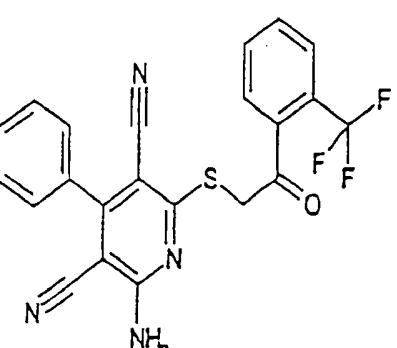
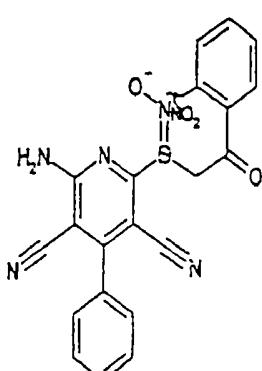
Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>a</sup>
B55		381
B56		527
B57		417
B58		396

Priklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B59		397
B60		460
B61		373
B62		415

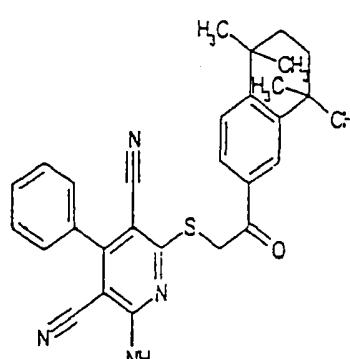
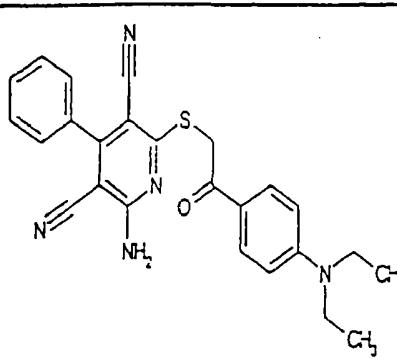
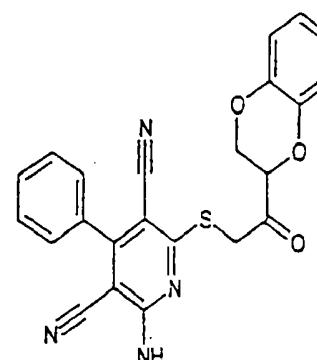
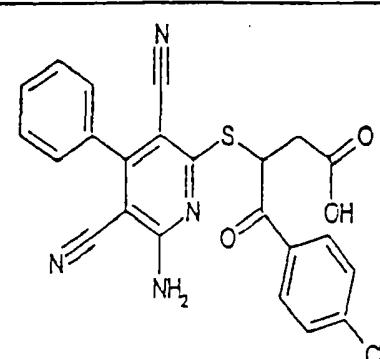
Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B63		357
B64		400
B65		384
B66		430

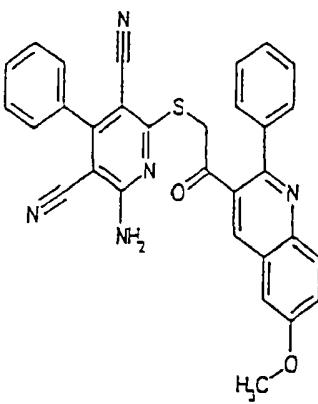
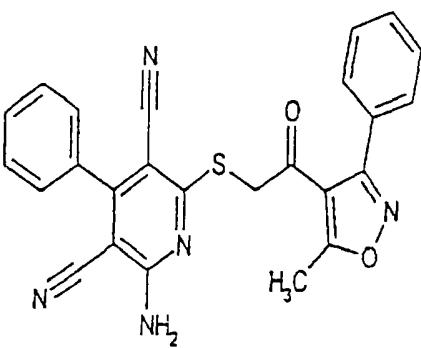
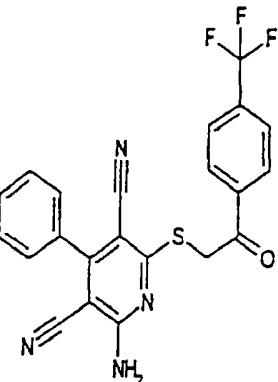
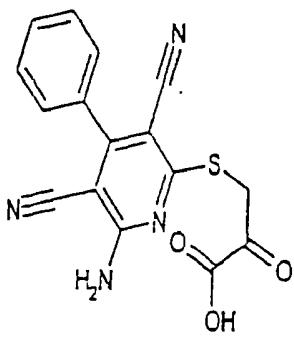
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B67		430
B68		400
B69		400
B70		463

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B71		384
B72		371
B73		371
B74		371

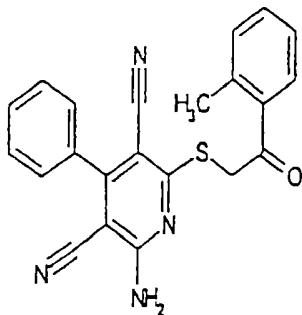
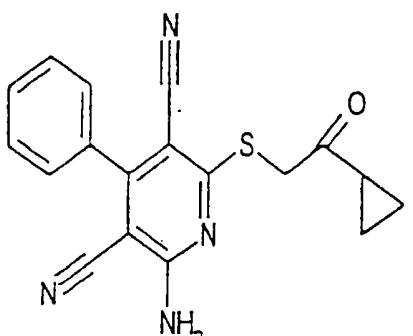
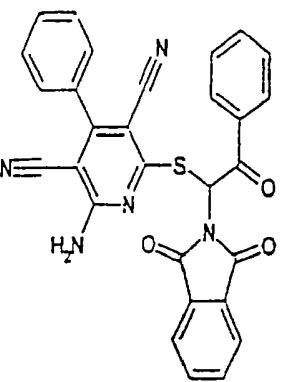
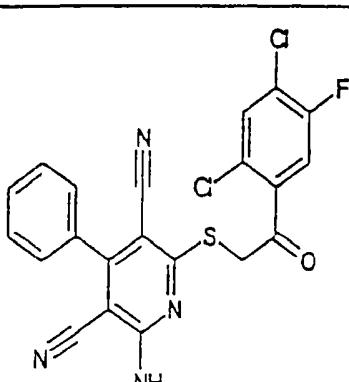
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B75		447
B76		388
B77		438
B78		415

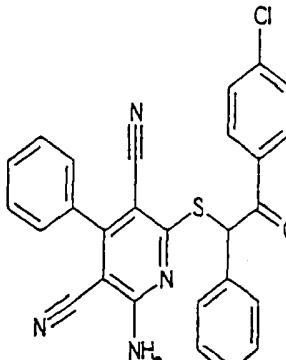
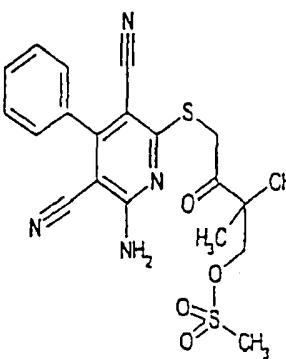
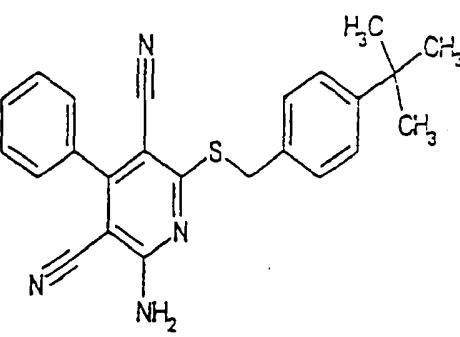
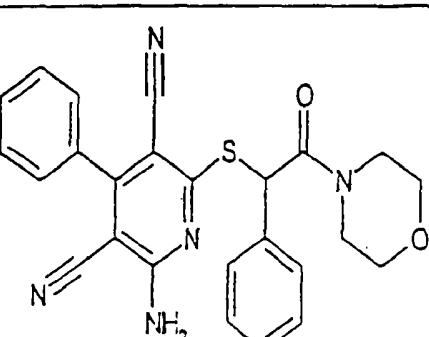
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B79		408
B80		473
B81		371
B82		434

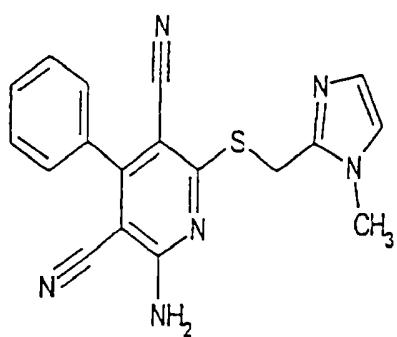
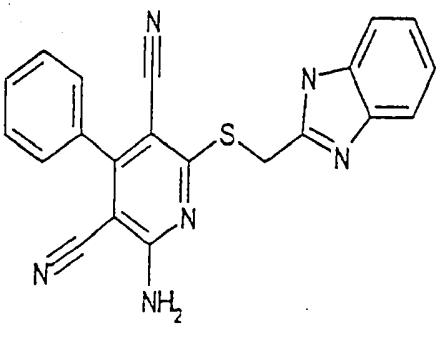
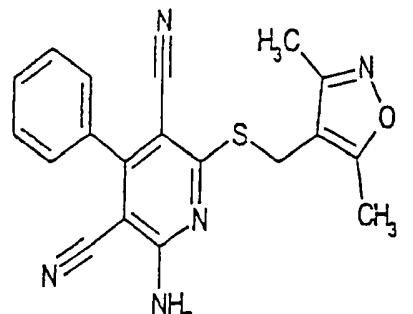
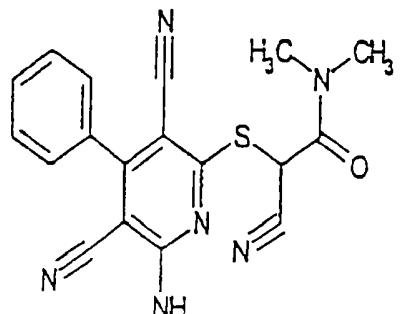
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B83		481
B84		442
B85		428
B86		463

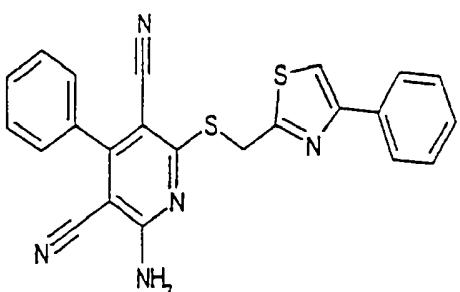
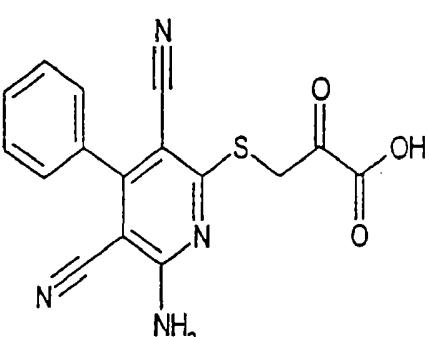
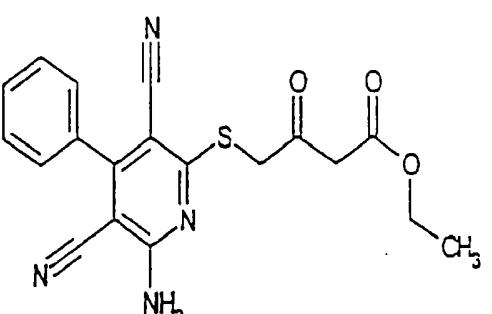
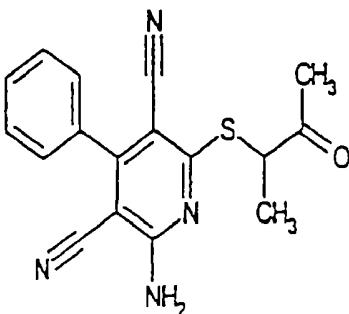
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B87		528
B88		452
B89		438
B90		338

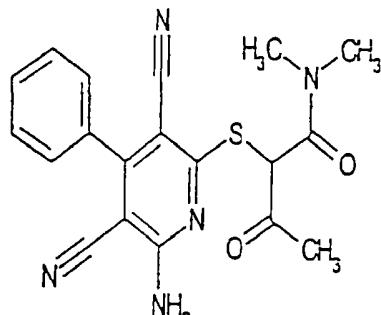
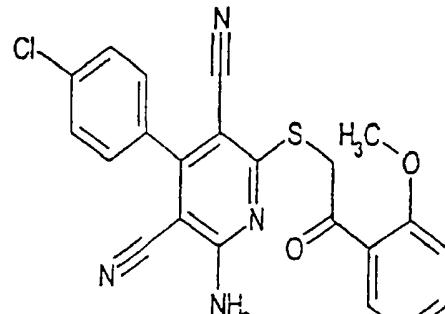
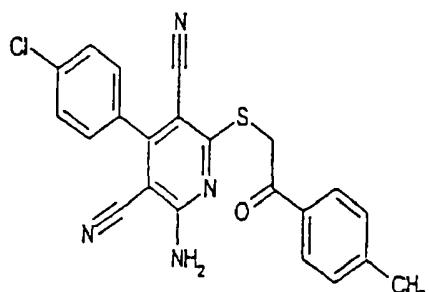
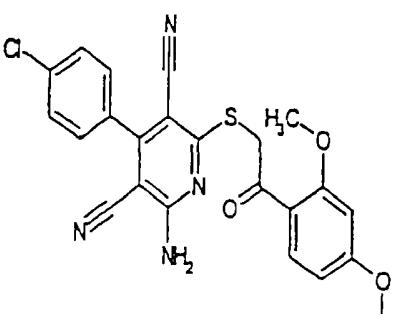
Priklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B91		399
B92		398
B93		417
B94		481

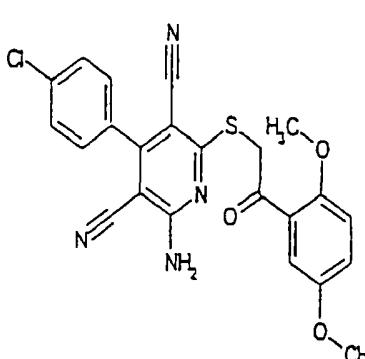
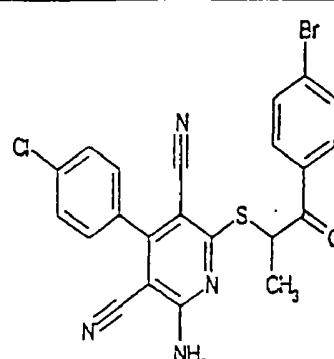
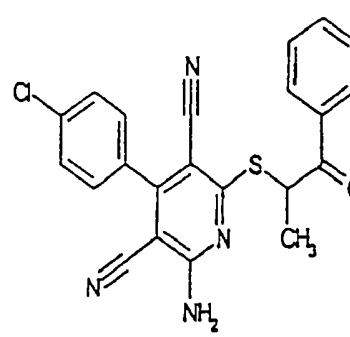
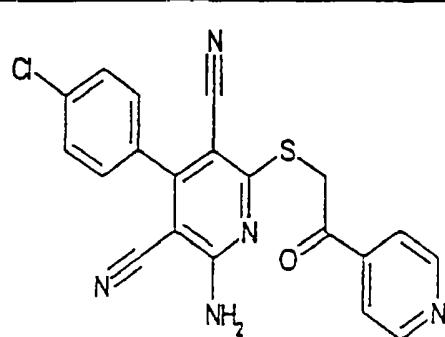
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B95		384
B96		334
B97		516
B98		457

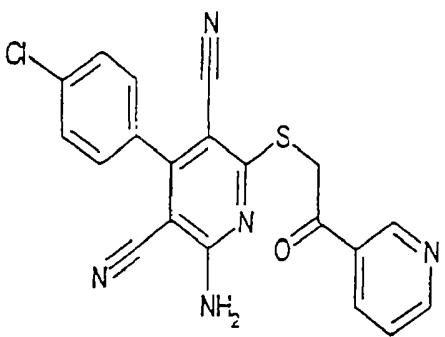
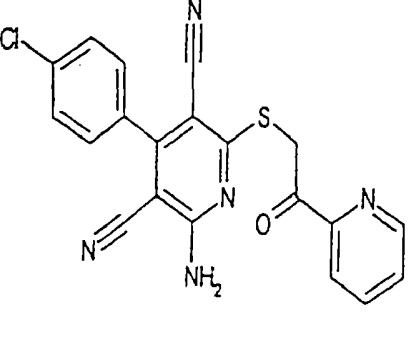
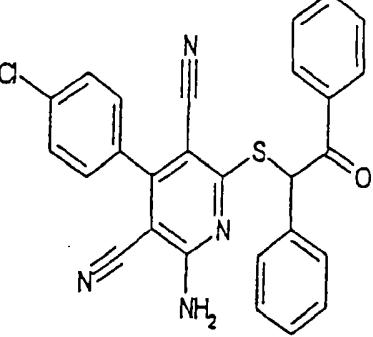
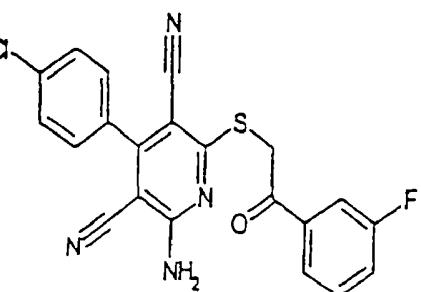
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B99		481
B100		445
B101		399
B102		456

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B103		346
B104		382
B105		361
B106		362

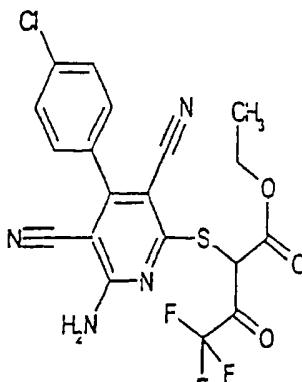
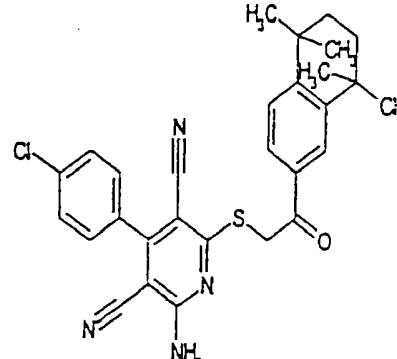
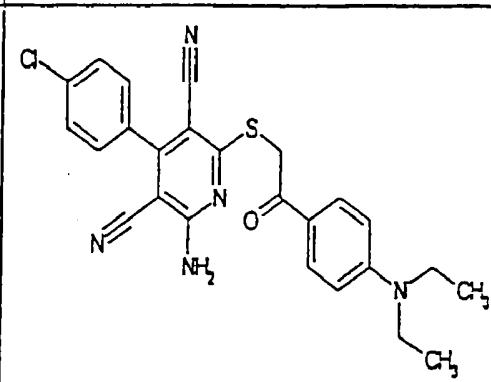
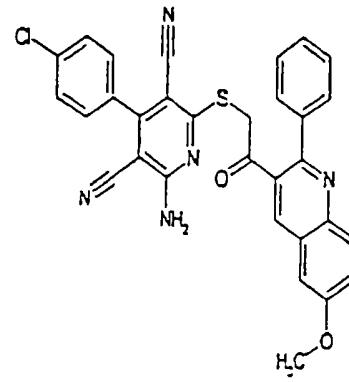
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B107		426
B108		338
B109		380
B110		322

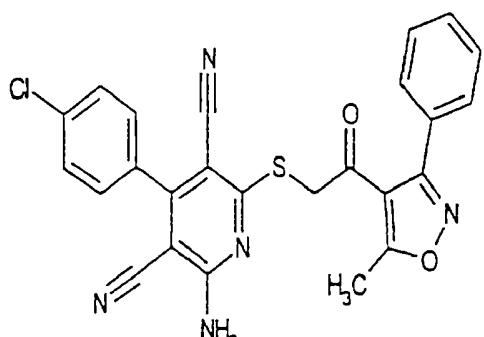
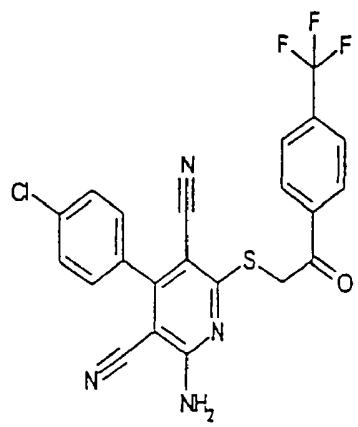
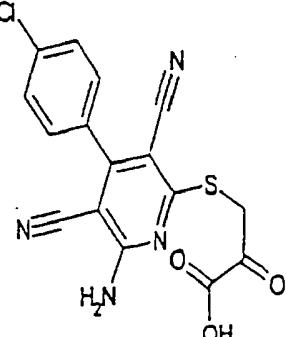
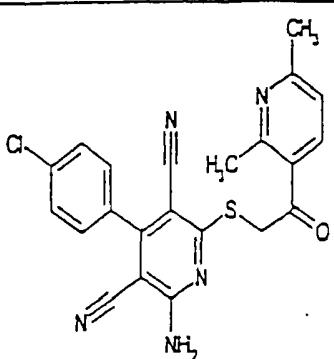
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B111		379
B112		435
B113		419
B114		465

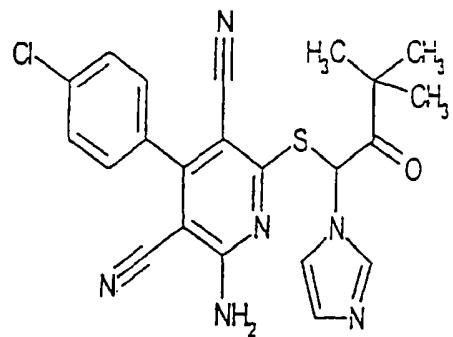
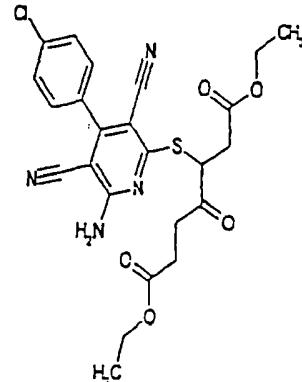
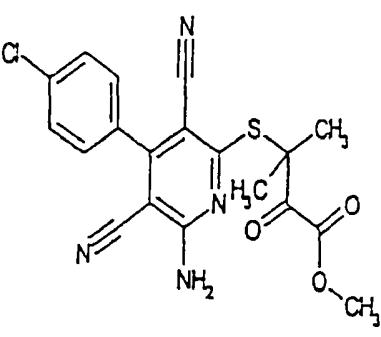
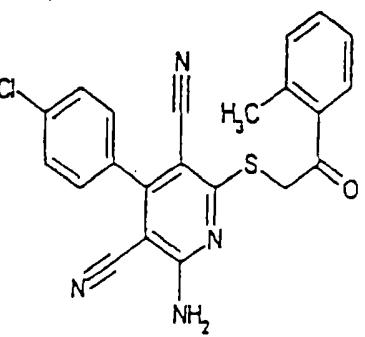
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B115		465
B116		498
B117		419
B118		406

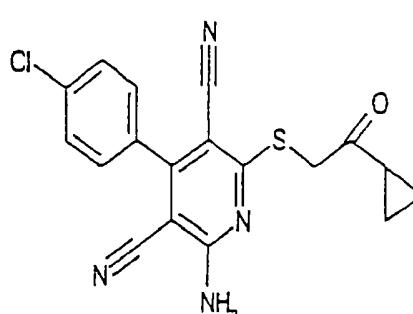
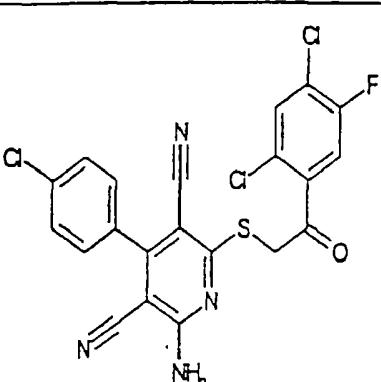
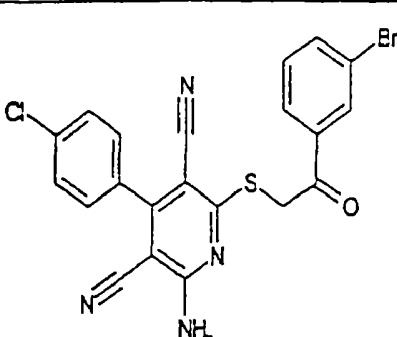
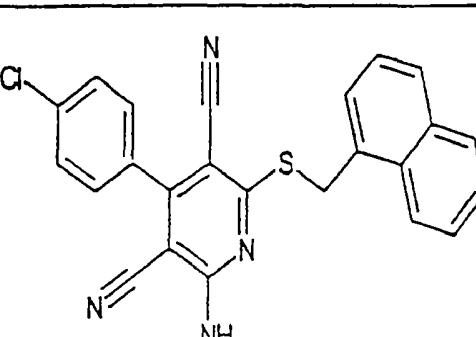
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B119		406
B120		406
B121		481
B122		423

Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B123		473
B124		450
B125		443
B126		507

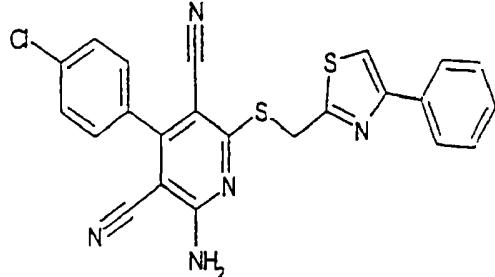
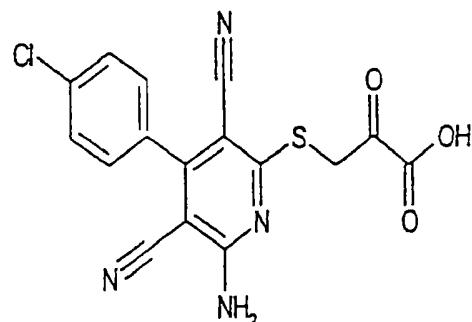
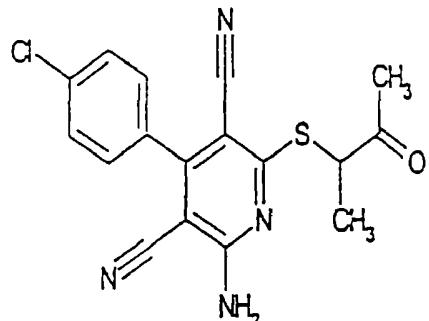
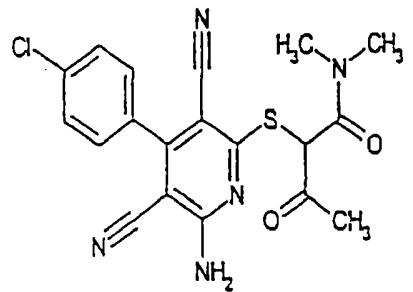
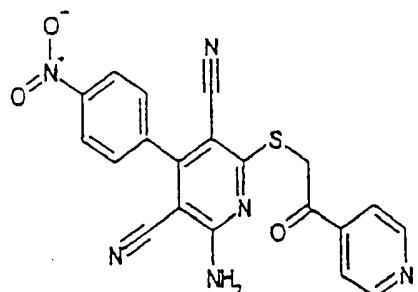
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B127		469
B128		515
B129		476
B130		562

Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B131		486
B132		473
B133		373
B134		434

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B135		451
B136		515
B137		415
B138		419

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B139		369
B140		492
B141		484
B142		427

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B143		381
B144		417
B145		396
B146		397

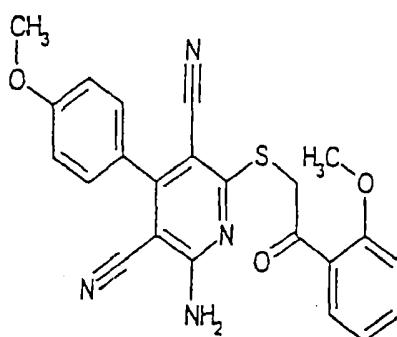
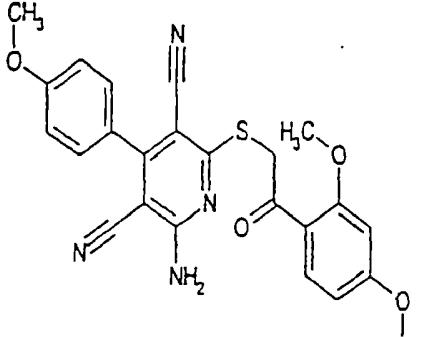
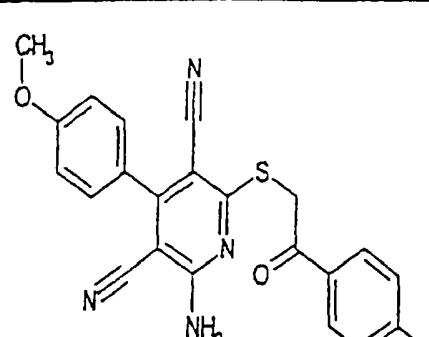
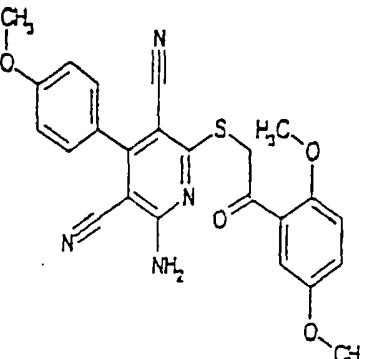
Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B147		460
B148		373
B149		357
B150		414
B151		416

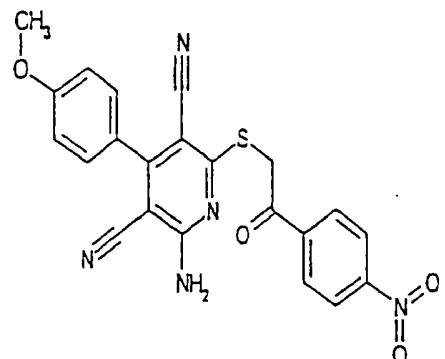
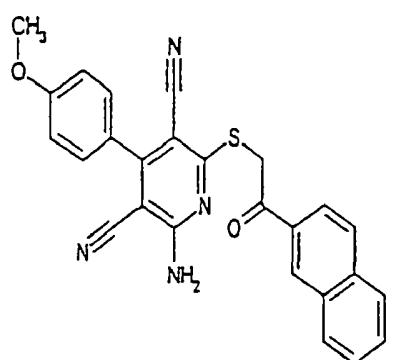
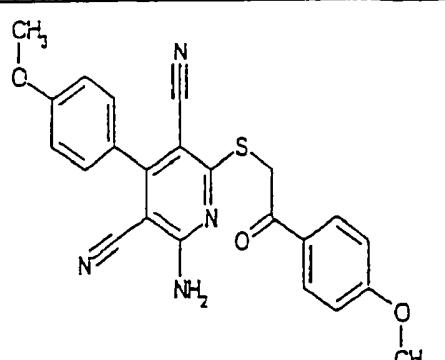
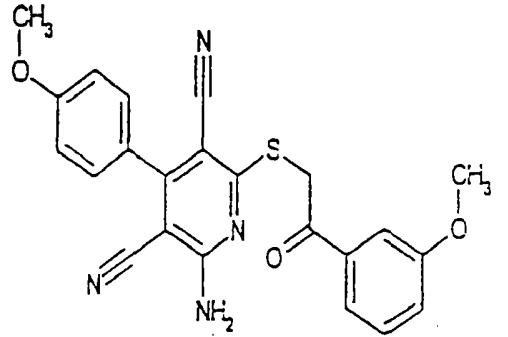


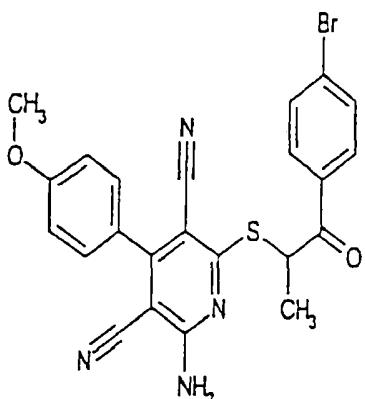
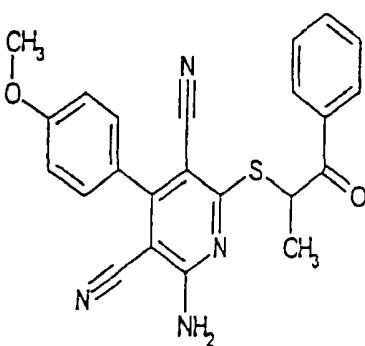
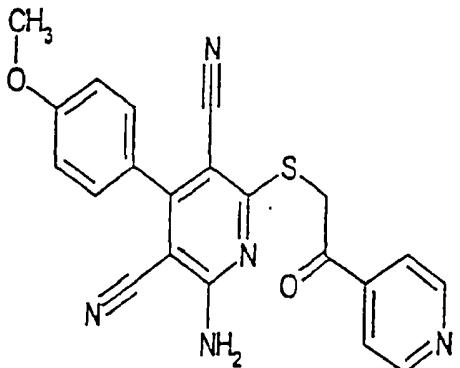
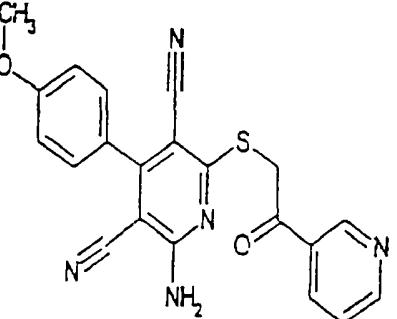
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B156		550
B157		573
B158		444
B159		462

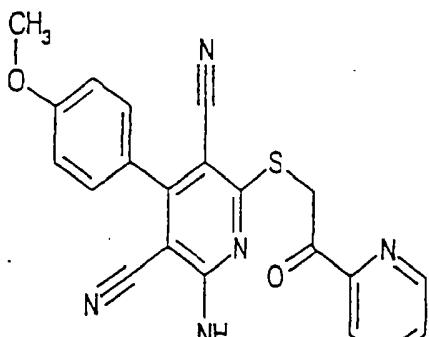
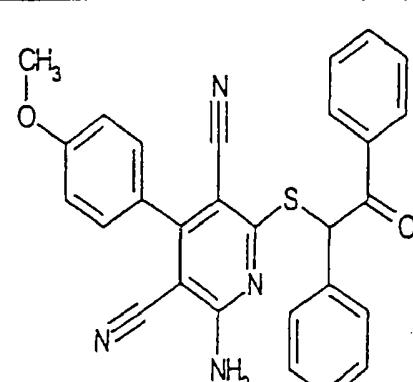
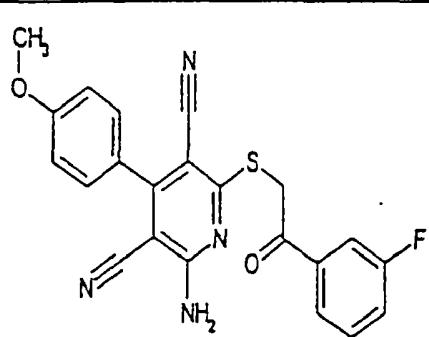
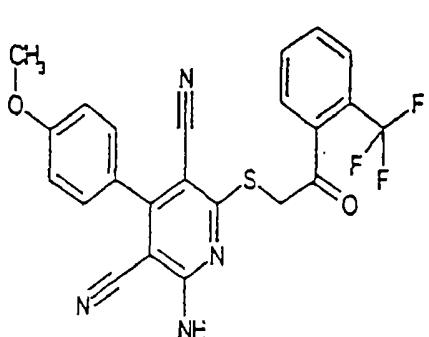
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B160		425
B161		494
B162		602
B163		391

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B164		427
B165		407
B166		471
B167		424

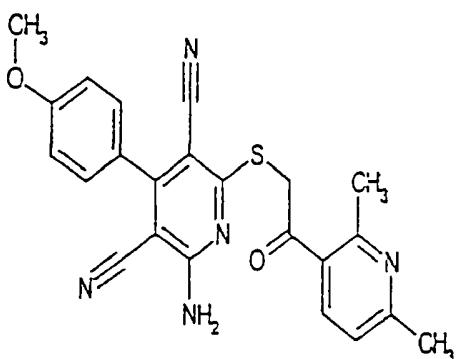
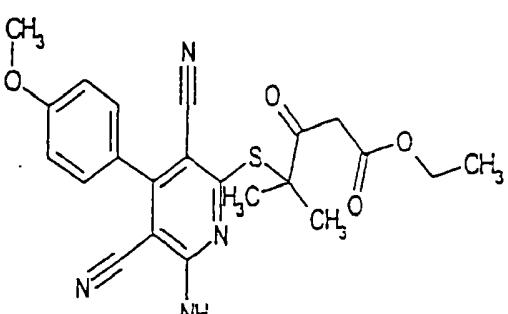
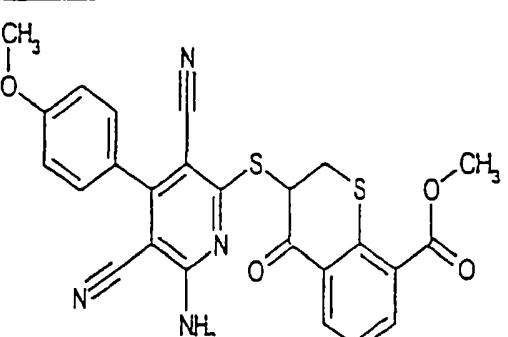
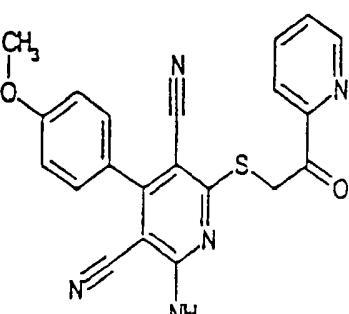
Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B168		430
B169		461
B170		435
B171		461

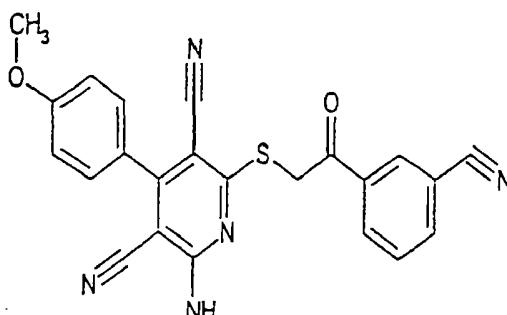
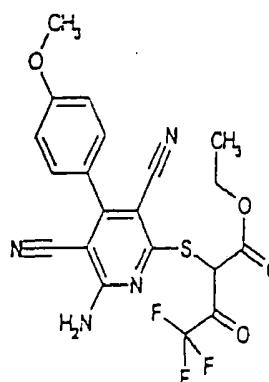
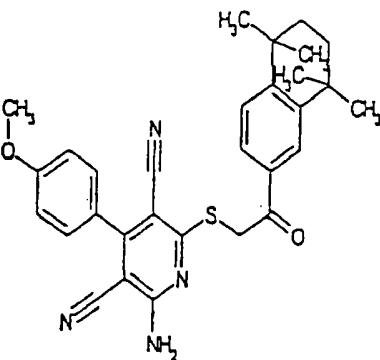
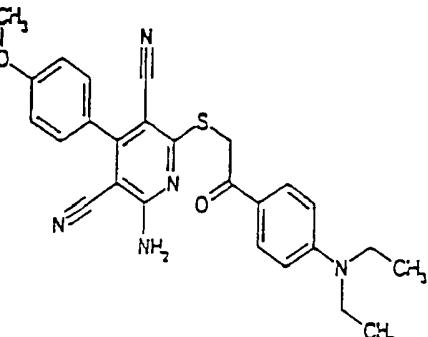
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B172		445
B173		451
B174		430
B175		430

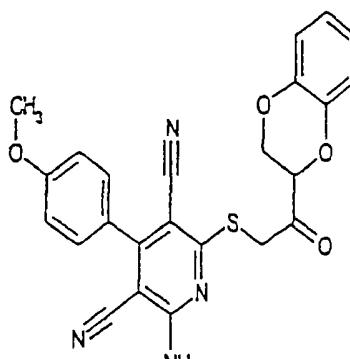
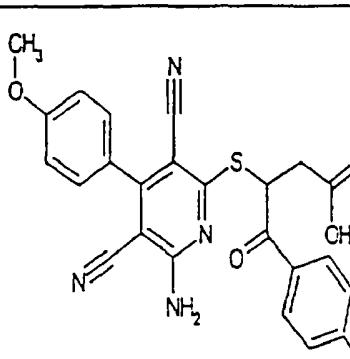
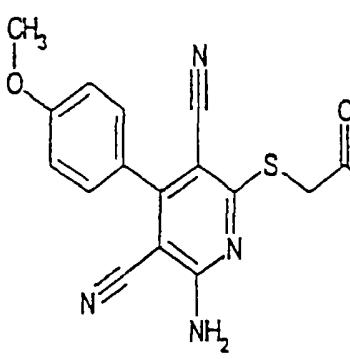
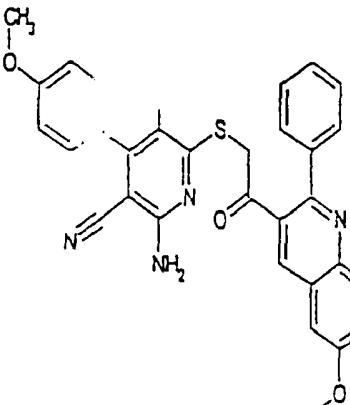
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B176		493
B177		414
B178		401
B179		401

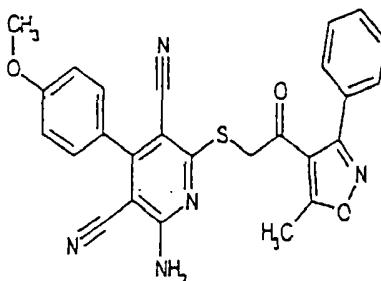
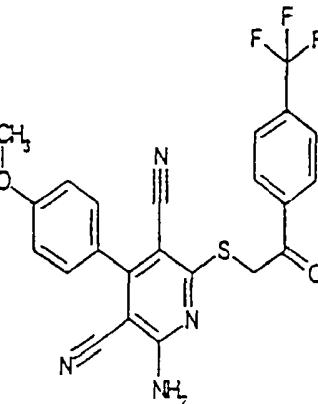
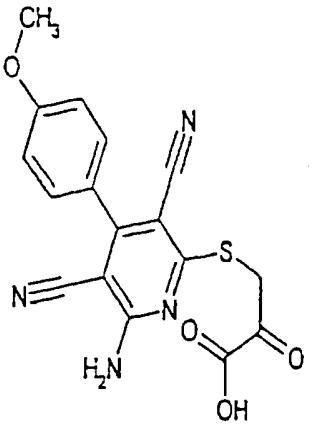
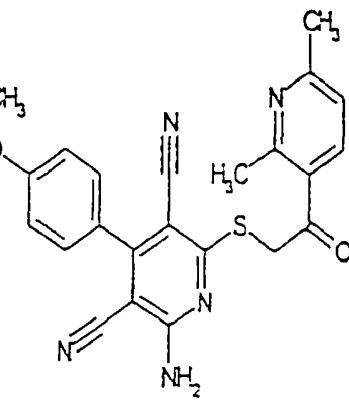
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B180		401
B181		477
B182		418
B183		468

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B184		469
B185		445
B186		435
B187		425

Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B188		430
B189		439
B190		503
B191		401

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>j</sup>
B192		425
B193		464
B194		511
B195		472

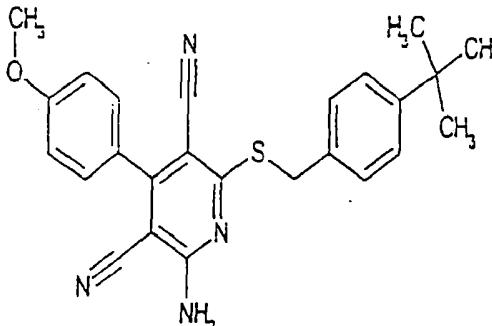
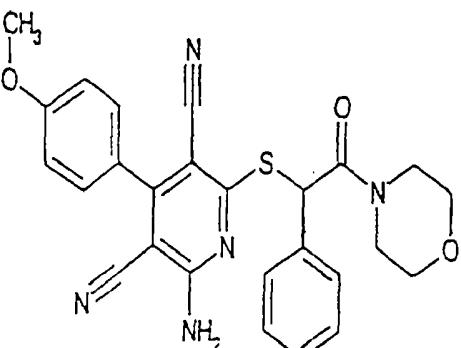
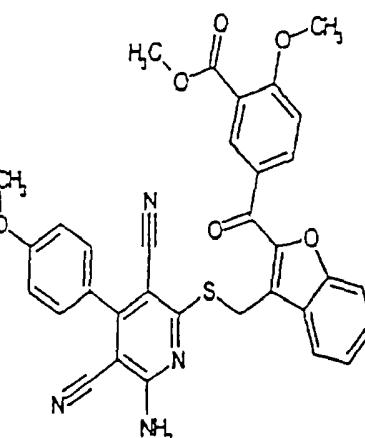
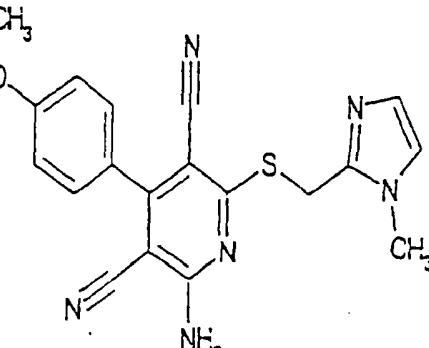
Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B196		458
B197		493
B198		457
B199		558

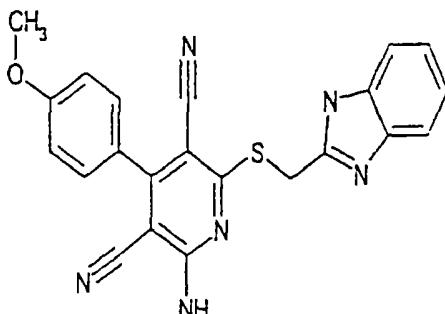
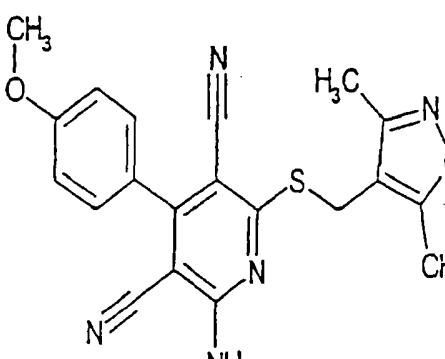
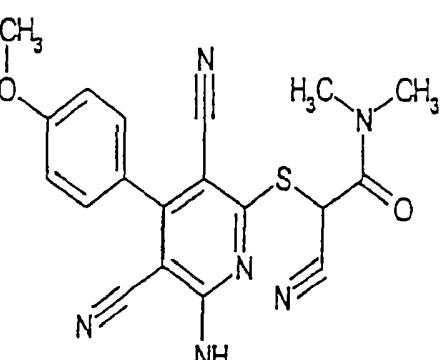
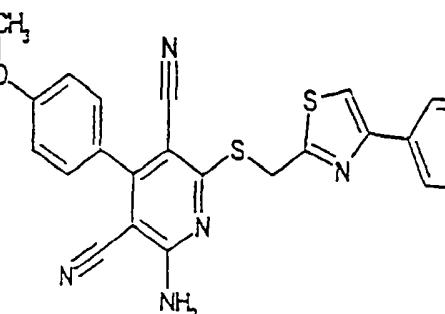
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B200		482
B201		468
B202		368
B203		430

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B204		429
B205		469
B206		447
B207		511

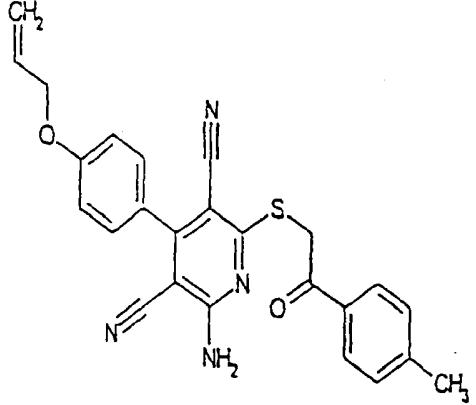
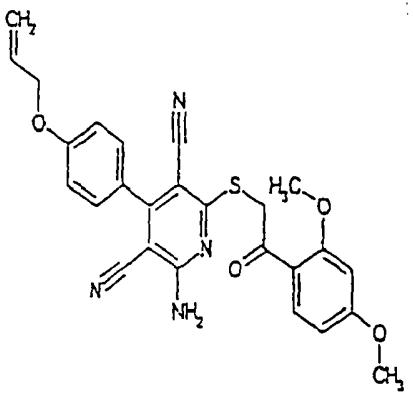
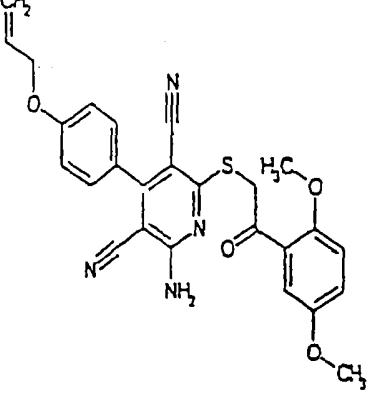
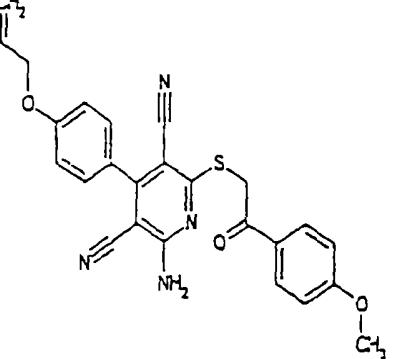
Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B208		364
B209		546
B210		487
B211		475

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B212		480
B213		493
B214		479
B215		423

Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B216		429
B217		486
B218		605
B219		376

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B220		412
B221		391
B222		392
B223		456

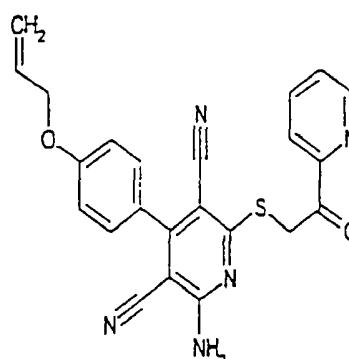
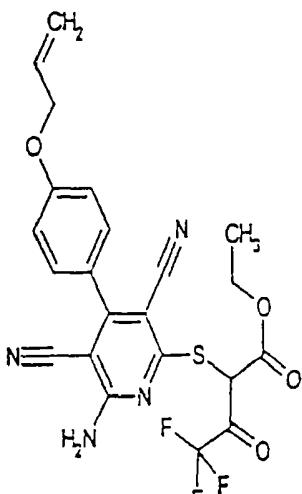
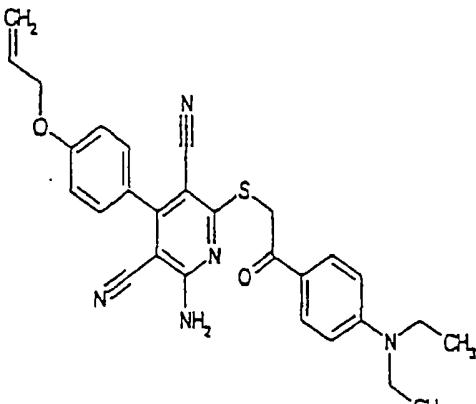
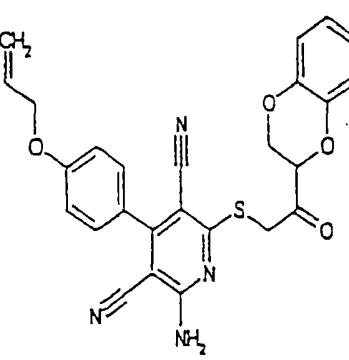
Priklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B224		410
B225		352
B226		409
B227		457

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B228		441
B229		487
B230		487
B231		457

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B232		457
B233		441
B234		427
B235		427

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>3)</sup>
B236		427
B237		503
B238		444
B239		494

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B240		471
B241		456
B242		465
B243		529

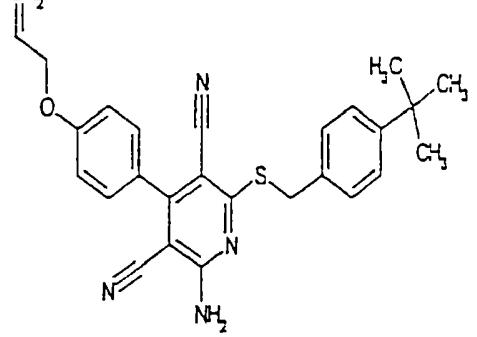
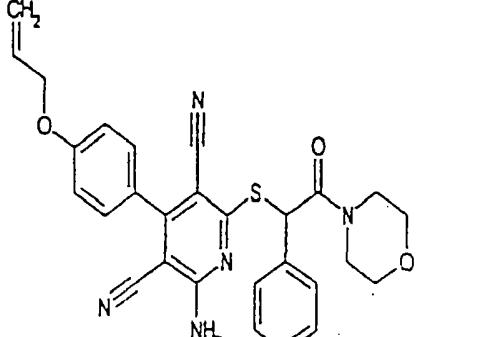
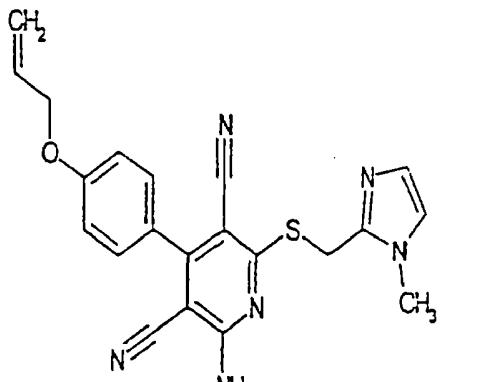
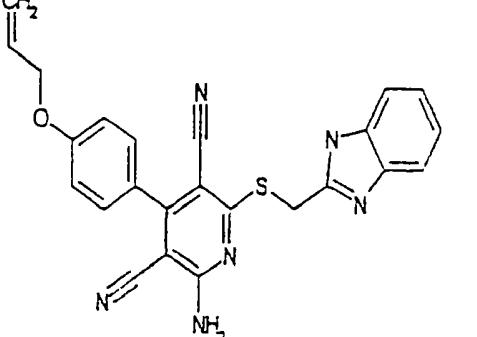
Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B244		427
B245		490
B246		498
B247		485

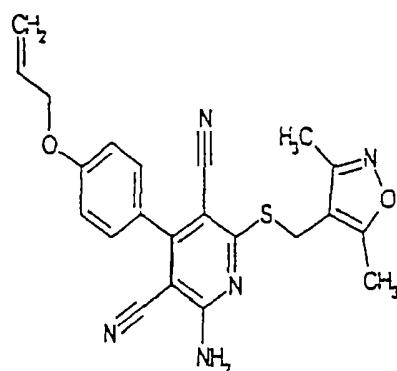
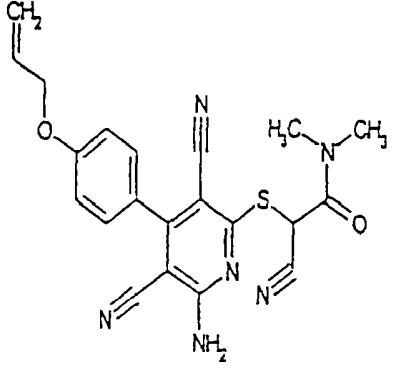
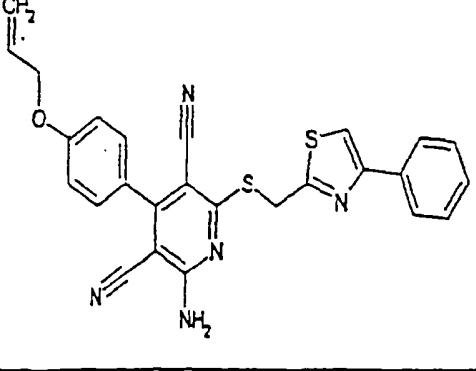
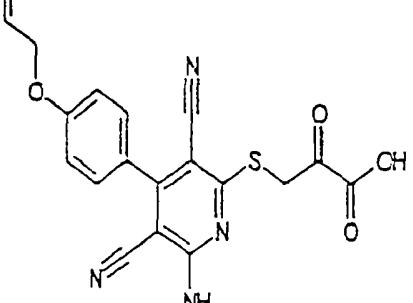
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B248		519
B249		584
B250		456
B251		455

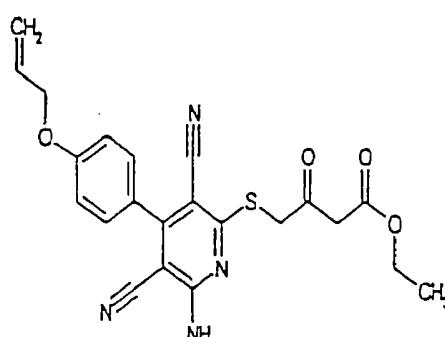
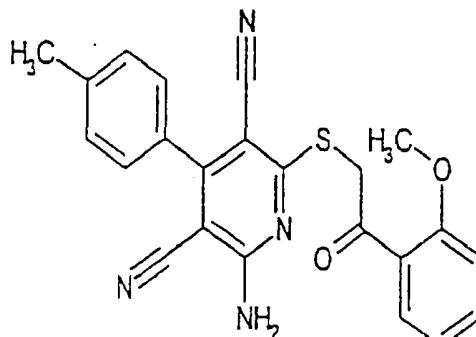
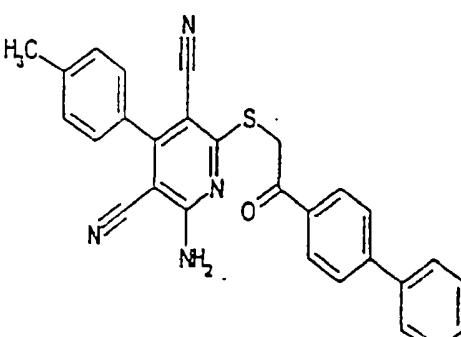
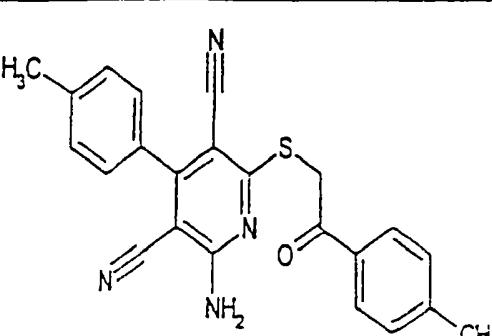
Priklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>j</sup>
B252		473
B253		537
B254		441

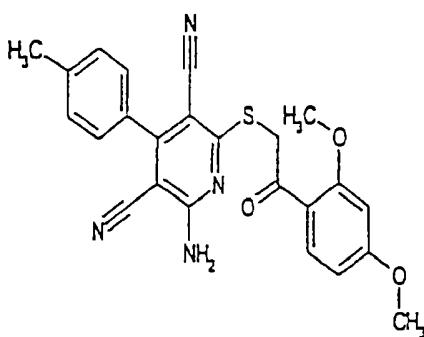
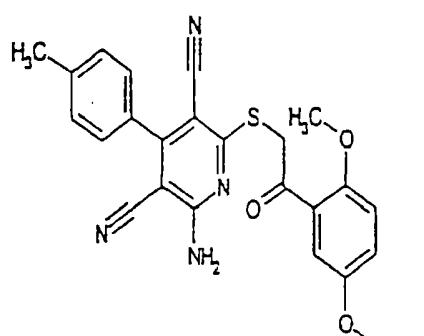
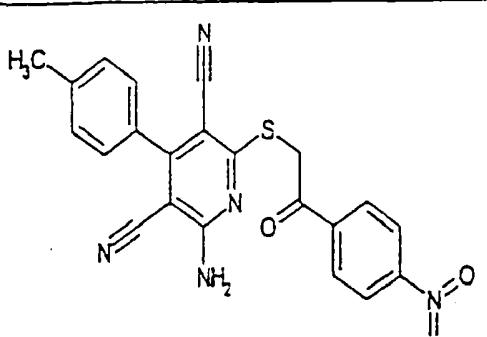
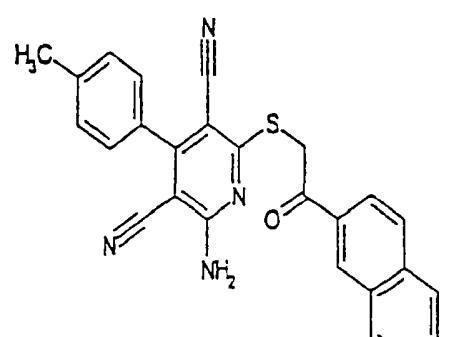
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B255		390
B256		572
B257		513

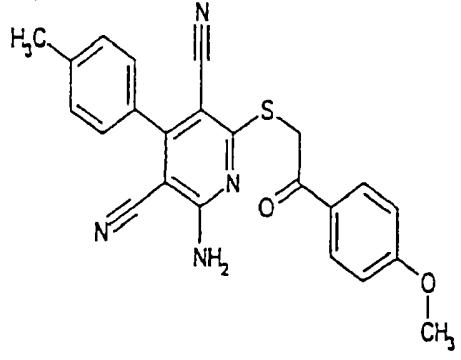
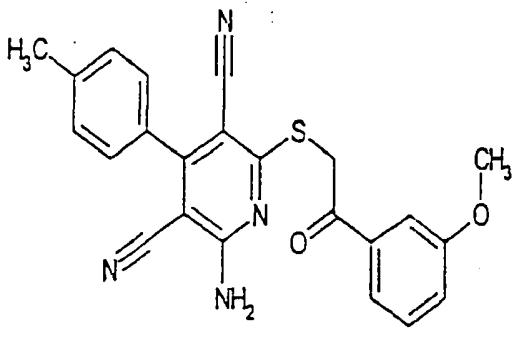
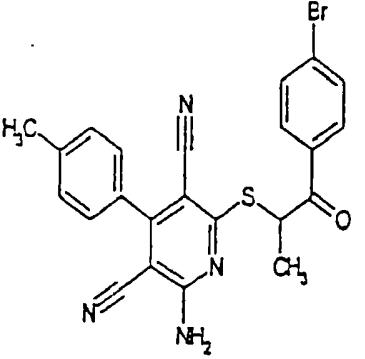
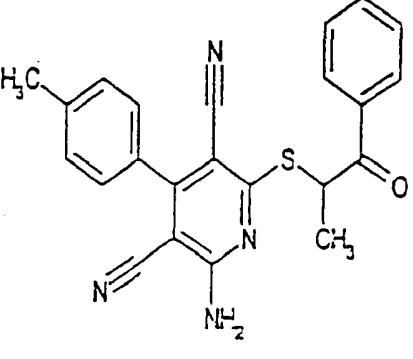
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B258	<p>Chemical structure of compound B258: 2-(2-(2-(4-chlorophenoxy)ethyl)benzylidene)-3-(4-((Z)-but-3-enyloxy)phenyl)-5-nitro-6-(2-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrazine-4-carbonitrile.</p>	567
B259	<p>Chemical structure of compound B259: 2-(2-(2-(4-((2-methylpropyl)oxo)ethyl)benzylidene)-3-(4-((Z)-but-3-enyloxy)phenyl)-5-nitro-6-(2-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrazine-4-carbonitrile.</p>	501
B260	<p>Chemical structure of compound B260: 2-(2-(2-(4-((E)-but-2-enyloxy)phenyl)-3-(4-((Z)-but-3-enyloxy)phenyl)-5-nitro-6-(2-aminopyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-pyrazine-4-carbonitrile.</p>	443

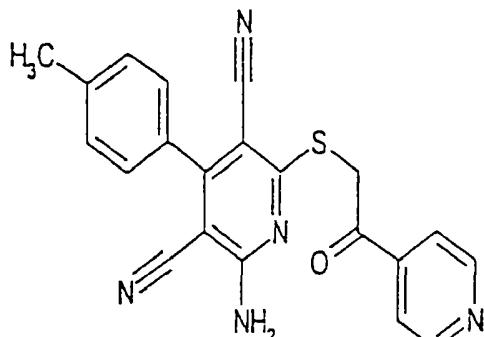
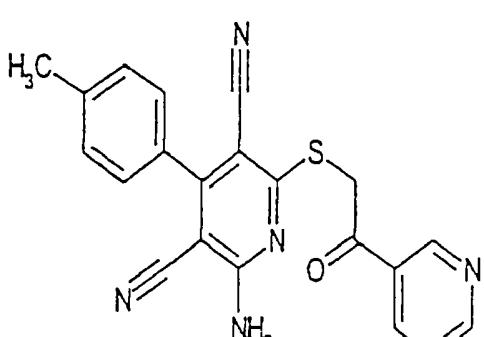
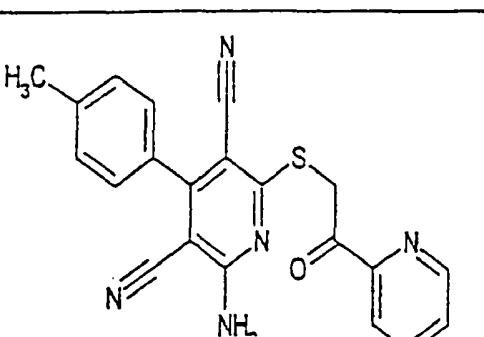
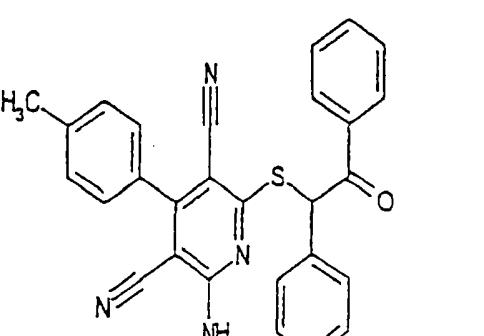
Příklad	Produkt	mol. hmotnost
B261		455
B262		512
B263		402
B264		439

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B265	 <p>Chemical structure of compound B265: 2-(2-(2-methyl-3-oxo-3H-thiopyran-4-yl)ethyl)-6-(4-(2-propenyl)phenyl)-3-nitro-2,4-dicyanopyrimidine-5-amino.</p>	417
B266	 <p>Chemical structure of compound B266: 2-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)-6-(4-(2-propenyl)phenyl)-3-nitro-2,4-dicyanopyrimidine-5-amino.</p>	418
B267	 <p>Chemical structure of compound B267: 2-(2-(2-phenylthiopyran-4-yl)ethyl)-6-(4-(2-propenyl)phenyl)-3-nitro-2,4-dicyanopyrimidine-5-amino.</p>	482
B268	 <p>Chemical structure of compound B268: 2-(2-(2-oxo-2-oxoethyl)ethyl)-6-(4-(2-propenyl)phenyl)-3-nitro-2,4-dicyanopyrimidine-5-amino.</p>	394

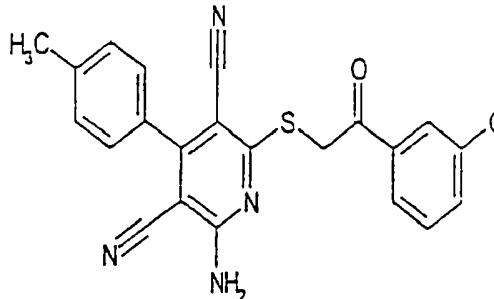
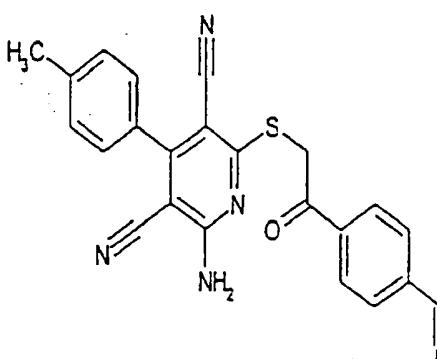
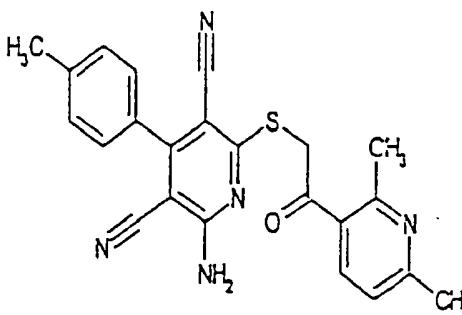
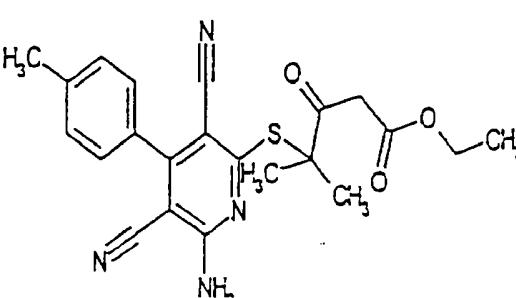
Priklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B269		436
B270		414
B271		461
B272		398

Priklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B273		445
B274		445
B275		429
B276		435

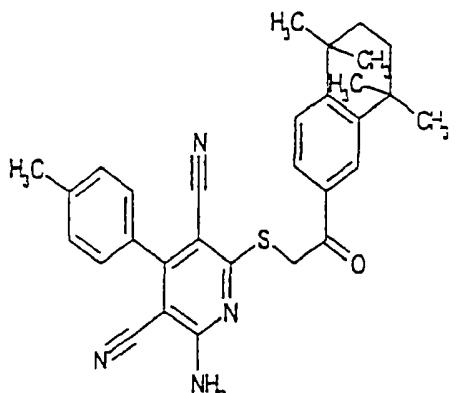
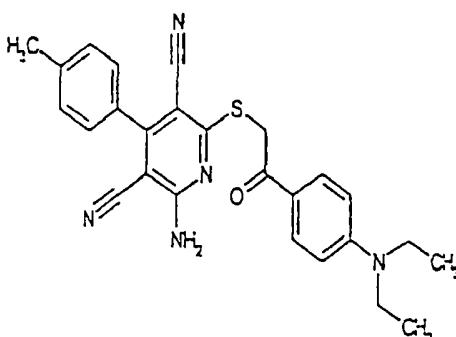
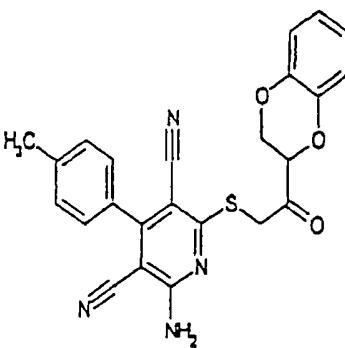
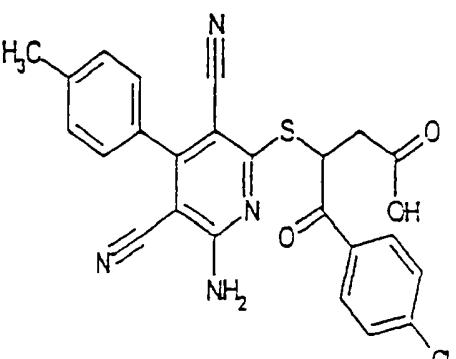
Priklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B277		414
B278		414
B279		477
B280		398

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B281		385
B282		385
B283		385
B284		461

Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B285		402
B286		452
B287		453
B288		429

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B289		419
B290		409
B291		414
B292		423

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B293		487
B294		385
B295		409
B296		448

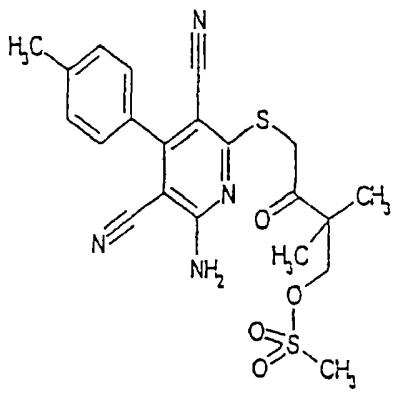
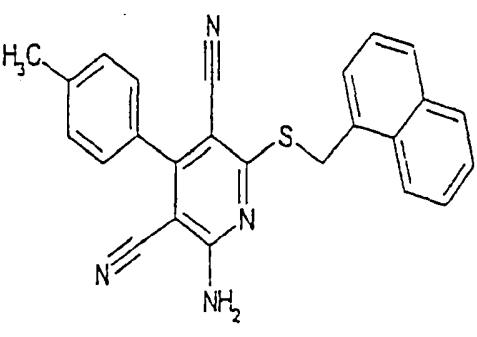
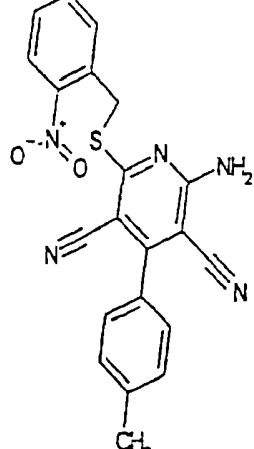
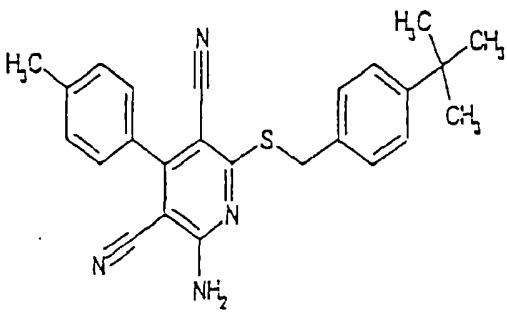
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B297		495
B298		456
B299		443
B300		477

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B301		542
B302		466
B303		452
B304		352

Priklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B305		414
B306		413
B307		453
B308		431

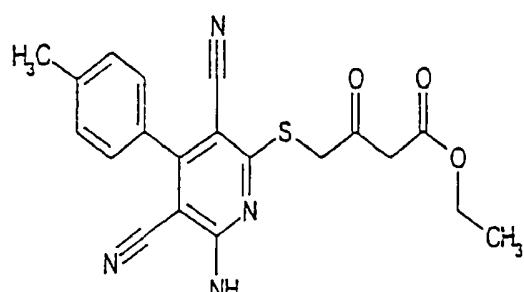
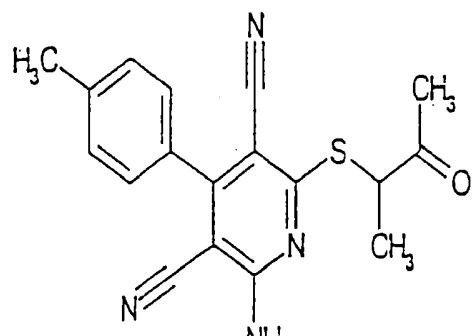
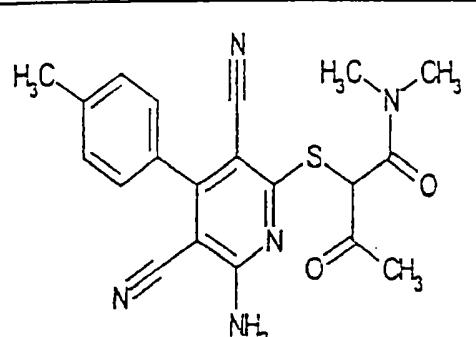
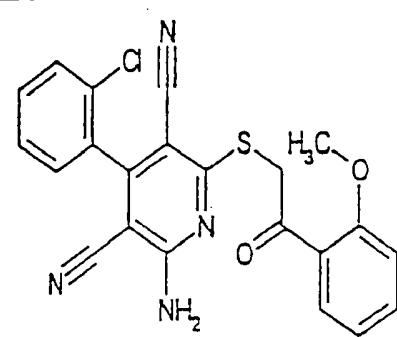
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B309		495
B310		398
B311		348
B312		611

Priklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B313		530
B314		471
B315		525

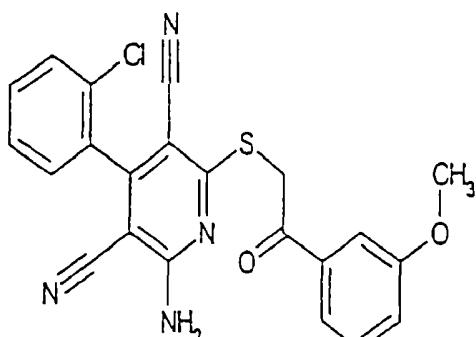
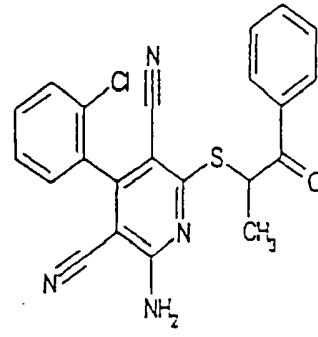
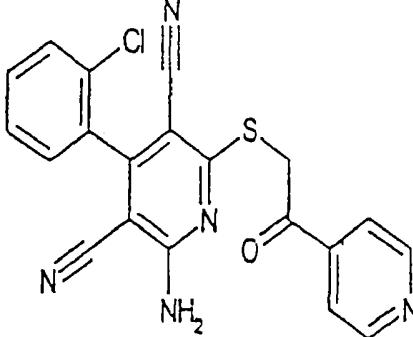
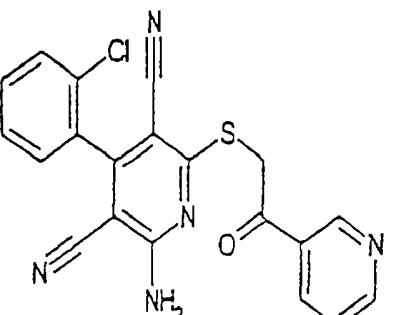
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B316		459
B317		407
B318		401
B319		413

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B320		470
B321		360
B322		396
B323		375

Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B324		376
B325		440
B326		414
B327		352

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B328		394
B329		336
B330		393
B331		435

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B332		419
B333		465
B334		465
B335		435

Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B336		435
B337		419
B338		406
B339		406

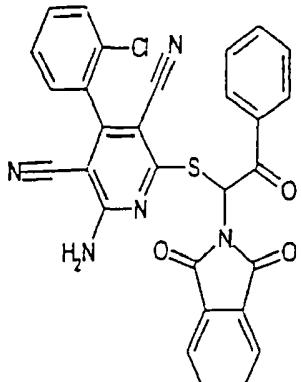
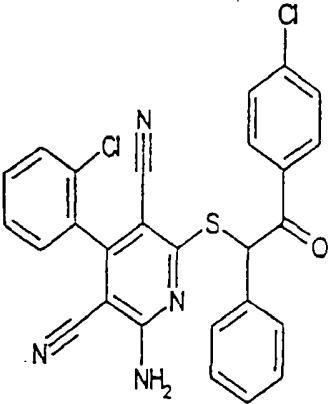
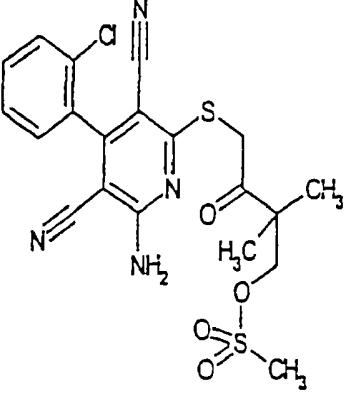
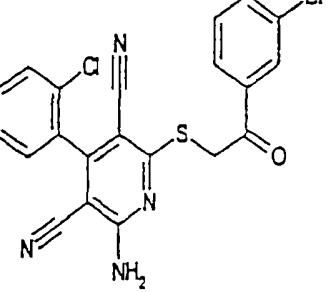
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B340		406
B341		481
B342		423
B343		473

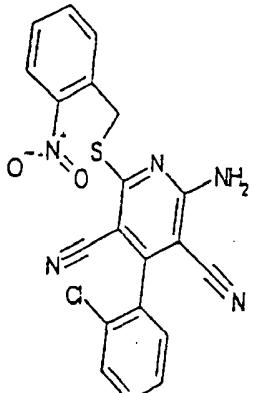
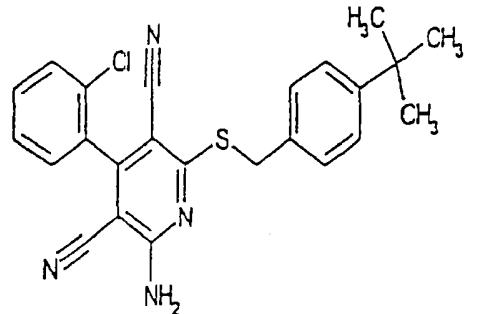
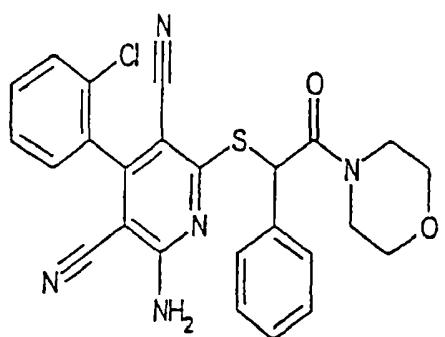
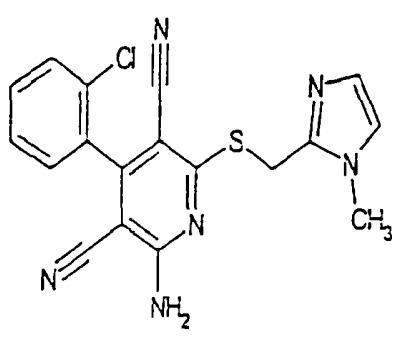
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B344		434
B345		443
B346		406
B347		469

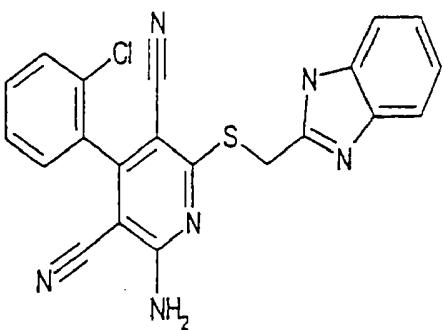
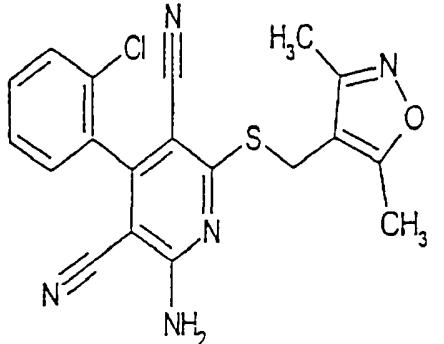
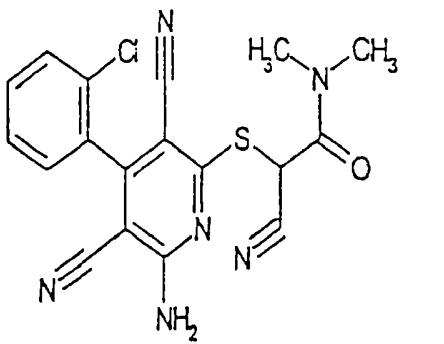
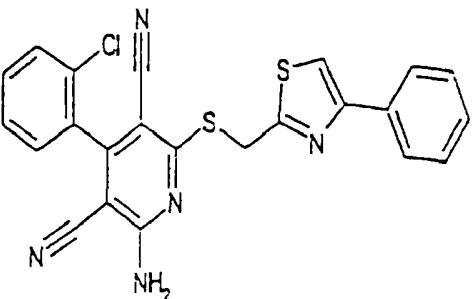
Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1</sup>
B348		515
B349		476
B350		562
B351		486

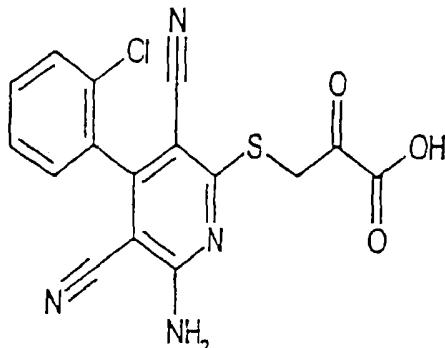
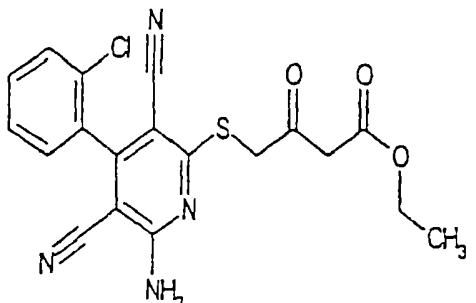
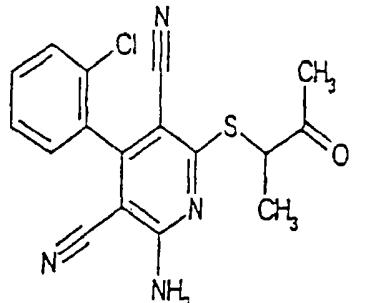
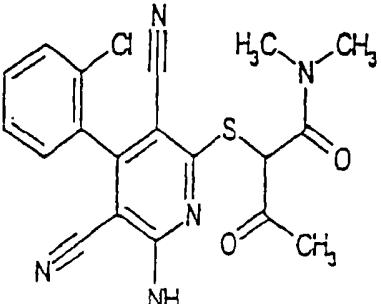
Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B352		473
B353		373
B354		434
B355		433

Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B356		451
B357		515
B358		419
B359		369

Příklad	Produkt	mol. hmotnost'
B360		550
B361		515
B362		479
B363		484

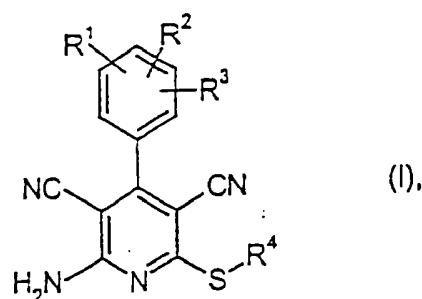
Priklad	Produkt	mol. hmotnost'
B364		422
B365		433
B366		490
B367		381

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>1)</sup>
B368		417
B369		396
B370		397
B371		460

Příklad	Produkt	mol. hmotnost <sup>a)</sup>
B372		373
B373		415
B374		357
B375		414

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny všeobecného vzorca I:



v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, skupinu  $-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ , kde  $n = 0, 1$  alebo  $2$ , atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo skupinu  $-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-SO_2-NR^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2R^8$ ,

pričom

$R^5$  znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú aryloxyskupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-[(C_6-C_{10})\text{-aryl}]$ , kde  $n = 1, 2$  alebo  $3$ ,

pričom

arylová skupina so 6 až 10 uhlíkovými atómami môže byť anelovaná cez dva susedné kruhové atómy s prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, ktorý môže byť raz alebo viackrát substituovaný oxoskupinou (=O), atómom halogénu, prípadne substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

pričom prípadne heterocyklus a heteroarylový kruh môže byť cez dva susedné kruhové atómy anelovaný s prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a

$R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

alebo

$R^6$  a  $R^7$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom, na ktorý sú prípadne viazané, päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný oxoskupinou (=O), atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

a

$R^8$  znamená hydroxyskupinu, skupinu  $NR^6R^7$ , pričom skupiny  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, aryloxyskupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-[C_6-C_{10}]-aryl]$ , kde  $n = 1, 2$  alebo 3,

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát substituované hydroxyskupinou, atómom halogénu, kyanoskupinou, skupinou  $-C(O)-R^5$ , pričom  $R^5$  je definovaný vyššie, skupinou  $-C(O)-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-C(O)-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-SO_2-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-SO_2-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^8$ , pričom  $n = 0$  až 2 a  $R^8$  je definovaný vyššie, alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou aryloxyskupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až

3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlenným až sedemčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý samotný môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

pričom prípadne môže byť heterocyklus alebo heteroarylový kruh anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^4$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaný, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami a ktorý môže byť prípadne anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ďalej uvedené významy:

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = CN, C(O)-OC_2H_5, 4-Br-C_6H_4-CO, 4-n-butyl-C_6H_4-CO$ , vodíkový atóm, fenylová skupina,

$\text{C}(\text{O})\text{-O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{-O-CH}_3$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{-OH}$ , 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonylová skupina, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO a 3,4-Cl<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CO;

- $\text{R}^1 = \text{R}^2 =$  vodíkový atóm;  $\text{R}^3 =$  meta-OH;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl a 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO;
- $\text{R}^1 = \text{R}^2 =$  vodíkový atóm;  $\text{R}^3 =$  para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = 4-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, vodíkový atóm, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub> a 4-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;
- $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 =$  vodíkový atóm;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = metylová skupina, kyanoskupina a 2-naftylová skupina;
- $\text{R}^1 = \text{R}^2 =$  vodíkový atóm;  $\text{R}^3 =$  para-butoxyskupina;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, C(O)-OCH<sub>3</sub>, C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH=CH<sub>2</sub>, C(O)-NH<sub>2</sub>, vodíkový atóm, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, C(O)-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C(O)-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl, C(O)-NH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a kyanoskupina;
- $\text{R}^1 = \text{R}^2 =$  vodíkový atóm;  $\text{R}^3 =$  para-bróm;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-OCH<sub>3</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NH-CO;
- $\text{R}^1 = \text{R}^2 =$  vodíkový atóm;  $\text{R}^3 =$  meta-fluór;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CO, C(O)-NH<sub>2</sub>, C(O)-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> a kyanoskupina;
- $\text{R}^1 = \text{R}^2 =$  vodíkový atóm;  $\text{R}^3 =$  para-chlór;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = 2-naftylová skupina a metylová skupina;
- $\text{R}^1 = \text{R}^2 =$  vodíkový atóm;  $\text{R}^3 =$  para-OCH<sub>3</sub>;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = naftylová skupina a metylová skupina a
- $\text{R}^1 = \text{R}^2 =$  vodíkový atóm;  $\text{R}^3 =$  meta-NO<sub>2</sub>;  $\text{R}^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = metylová skupina.

2. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxykskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, skupinu  $-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ , kde  $n = 1$  alebo  $2$ , atóm fluóru, chlóru alebo brómu, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo skupinu  $-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-SO_2-NR^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2R^8$ ,

pričom

$R^5$  znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxykskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, prípadne substituovanú fenyloxyskupinu alebo naftyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n\text{-fenyl}$ , kde  $n = 1$ ,  $2$  alebo  $3$ ,

pričom

fenylová alebo naftylová skupina môže byť anelovaná cez dva susedné kruhové atómy s prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, ktorý môže byť raz alebo viackrát substituovaný oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, prípadne substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo

alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

pričom prípadne heterocyklus a heteroarylový kruh môže byť cez dva susedné kruhové atómy anelovaný s prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a

$R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu alebo prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

alebo

$R^6$  a  $R^7$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom, na ktorý sú prípadne viazané, päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný oxoskupinou (=O), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

a

$R^8$  znamená skupinu  $NR^6R^7$ , pričom skupiny  $R^6$  a  $R^7$  sú definované

vyššie, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, fenyloxykskupinu alebo naftyloxykskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-$  fenyl, kde  $n = 1, 2$  alebo  $3$ ,

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát substituované hydroxyskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, kyanoskupinou, skupinou  $-C(O)-R^5$ , pričom  $R^5$  je definovaný vyššie, skupinou  $-C(O)-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-C(O)-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-SO_2-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-SO_2-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^8$ , pričom  $n = 0$  až  $2$  a  $R^8$  je definovaný vyššie, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou fenyloxykskupinou alebo naftyloxykskupinou, prípadne substituovanou päťčlennou až šestčlennou heteroarylovou skupinou s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo päťčlenným až sedemčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý samotný môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

pričom prípadne môže byť heterocyklus alebo heteroarylový kruh anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou

fenylovou alebo naftylovou skupinou,

alebo

$R^4$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaný, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorý môže byť prípadne anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ďalej uvedené významy:

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = CN$ ,  $C(O)-OC_2H_5$ ,  $4-Br-C_6H_4-CO$ ,  $4-n-butyl-C_6H_4-CO$ , vodíkový atóm, fenylová skupina,  $C(O)-O-CH_2-C_6H_5$ ,  $C(O)-O-CH_3$ ,  $C(O)-OH$ , 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonylová skupina,  $4-Cl-C_6H_4-CO$ ,  $3-Br-C_6H_4-CO$ ,  $4-C_6H_5-C_6H_4-CO$ ,  $4-CH_3-C_6H_4-CO$  a  $3,4-Cl_2-C_6H_3-CO$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-Br-C_6H_4-NH-CO$ , 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl a  $4-Cl-C_6H_4-CO$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-CH_3-C_6H_4-CO$ , vodíkový atóm, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl,  $(CH_2)_3-CH_3$  a  $4-C_6H_5-C_6H_4$ ;

- $R^1 = R^2 = R^3 =$  vodíkový atóm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina, kyanoskupina a 2-naftylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-butoxyskupina;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_5$ ,  $C(O)\text{-OCH}_3$ ,  $C(O)\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $CH=CH_2$ ,  $C(O)\text{-NH}_2$ , vodíkový atóm,  $4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-CO}$ ,  $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CO}$ ,  $C(O)\text{-O-C}_2\text{H}_5$ ,  $C(O)\text{-O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ , 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl,  $C(O)\text{-NH-C}_6\text{H}_5$  a kyanoskupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-bróm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-CO}$ ,  $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-CO}$ ,  $C(O)\text{-NH}_2$ ,  $C(O)\text{-OCH}_3$ ,  $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_5$  a  $4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-NH-CO}$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-fluór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-CO}$ ,  $C(O)\text{-NH}_2$ ,  $C(O)\text{-O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$  a kyanoskupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-chlór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 2\text{-naftylová skupina a metylová skupina}$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OCH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  naftylová skupina a metylová skupina a
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-NO<sub>2</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina.

3. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny podľa nároku 1 alebo 2 všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrnujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinu  $-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ , kde  $n = 1$ , atóm fluóru alebo chlóru, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo skupinu  $-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)\text{-NR}^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-SO_2\text{-NR}^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2R^8$ , pričom

$R^5$  znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú

alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, prípadne substituovanú fenyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-fenyl$ , kde  $n = 1$ , pričom

fenylová skupina môže byť anelovaná cez dva susedné kruhové atómy s prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou s 5 až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, ktorý môže byť raz alebo viackrát substituovaný oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru alebo chlóru, prípadne substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, zvolenú zo skupiny zahrňujúcej furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu,

pričom prípadne heterocyklus a heteroarylový kruh môže byť cez dva susedné kruhové atómy anelovaný s prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou s 5 až 6 uhlíkovými atómami,

a

$R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, prípadne

substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo prípadne substituovanú päťčlennú až šestčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorá je zvolená zo skupiny zahrňujúcej furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu,

alebo

$R^6$  a  $R^7$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom, na ktorý sú prípadne viazané, päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný oxoskupinou (=O), atómom fluóru alebo chlóru, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo alkoxykskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

a

$R^8$  znamená skupinu  $NR^6R^7$ , pričom skupiny  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxykskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, fenyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-fenyl$ , kde  $n = 1$ ,

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát substituované hydroxyskupinou, atómom fluóru alebo chlóru, kyanoskupinou, skupinou  $-C(O)-R^5$ , pričom  $R^5$  je definovaný vyššie, skupinou  $-C(O)-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú

definované vyššie, skupinou  $-NR^6-C(O)-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-SO_2-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-SO_2-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^8$ , pričom  $n = 0$  až  $2$  a  $R^8$  je definovaný vyššie, alkoxyskupinou s  $1$  až  $4$  uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou fenyloxyskupinou, prípadne substituovanou päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až  $3$  heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, vybranou zo skupiny zahrňujúcej furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu, prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo päťčlenným až sedemčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až  $3$  heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý samotný môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru alebo chlóru, alkylovou skupinou s  $1$  až  $4$  uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s  $1$  až  $4$  uhlíkovými atómami,

pričom prípadne môže byť heterocyklus alebo heteroarylový kruh anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou skupinou,

alebo

$R^4$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až  $3$  heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaný, rovnako alebo rôzne oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru alebo chlóru, alkylovou skupinou s  $1$  až  $4$  uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s  $1$  až  $4$  uhlíkovými atómami,

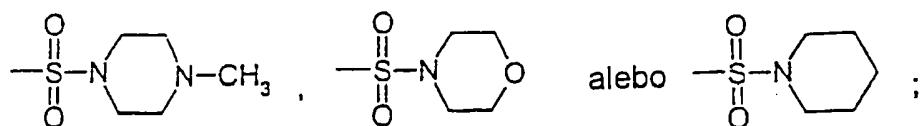
ktorý môže byť prípadne anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo prípadne

- substituovanou cykloalkylovou skupinou s 5 až 6 uhlíkovými atómami, a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty, pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ďalej uvedené významy:
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = CN, C(O)-OC_2H_5, 4-Br-C_6H_4-CO, 4-n-butyl-C_6H_4-CO$ , vodíkový atóm, fenylová skupina,  $C(O)-O-CH_2-C_6H_5, C(O)-O-CH_3, C(O)-OH, 2\text{-oxo-benzopyranyl-3-karbonylová skupina}, 4-Cl-C_6H_4-CO, 3-Br-C_6H_4-CO, 4-C_6H_5-C_6H_4-CO, 4-CH_3-C_6H_4-CO$  a  $3,4-Cl_2-C_6H_3-CO$ ;
  - $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-Br-C_6H_4-NH-CO, 2\text{-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl}$  a  $4-Cl-C_6H_4-CO$ ;
  - $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-CH_3-C_6H_4-CO$ , vodíkový atóm, 2-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl,  $(CH_2)_3-CH_3$  a  $4-C_6H_5-C_6H_4$ ;
  - $R^1 = R^2 = R^3 =$  vodíkový atóm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina a kyanoskupina;
  - $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-butoxyskupina;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-Cl-C_6H_5, C(O)-OCH_3, C(O)-C_6H_5, CH=CH_2, C(O)-NH_2$ , vodíkový atóm,  $4-Br-C_6H_4-CO, 4-Cl-C_6H_4CO, C(O)-O-C_2H_5, C(O)-O-CH_2-C_6H_5, 2\text{-oxo-benzopyranyl-3-karbonyl}, C(O)-NH-C_6H_5$  a kyanoskupina;
  - $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-fluór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = 4-Br-C_6H_4-CO, C(O)-NH_2, C(O)-O-CH_2-C_6H_5$  a kyanoskupina;
  - $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-chlór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina;

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para- $OCH_3$ ;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina a
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta- $NO_2$ ;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina.

4. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny podľa niektorého z nárokov 1 až 3 všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, metylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, metoxyskupinu, zvyšky vzorcov  $-O-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-O-CH_2-COOH$  alebo  $-O-CH_2-CH=CH_2$ , atóm fluóru, chlóru alebo brómu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C(O)-CH_3$ ,  $-O-C(O)-CH_3$  alebo  $-O-C(O)-C_2H_5$ , zvyšky vzorcov:



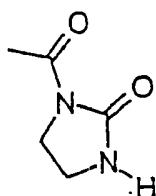
a  $-NH-SO_2CH_3$  alebo  $-NH-SO_2C_6H_5$

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou  $-C(O)-OCH_3$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)HNCH_3$ ,  $-C(O)-HNC_2H_5$ ,  $-C(O)HNC_6H_5$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(O)NHCH_3$ ,  $-NHC(O)NHC_2H_5$ ,  $-NHC(O)OCH_3$ ,  $-NHC(O)OC_2H_5$ ,  $-SO_2-NH_2$ ,  $-NH-SO_2-CH_3$ ,  $-NH-SO_2-C_2H_5$  alebo  $-OCH_3$ , fenylovou skupinou, ktorá môže byť substituovaná nitroskupinou, kyanoskupinou, atómom fluóru, metoxyskupinou, difluórmetoxykskupinou,

metoxykarbonylovou skupinou alebo p-tolylsulfonylmetylovou skupinou, pyridylovou, furylovou, imidazolylovou, benzimidazolylovou alebo tiazolylovou skupinou, ktoré môžu byť substituované raz alebo viackrát metylovou skupinou, nitroskupinou alebo atómom chlóru, oxadiazolylovou skupinou, ktorá môže byť substituovaná fenylovou alebo metoxyfenylovou skupinou,

alebo zvyškom vzorca:



alebo

$R^4$  znamená alylovú skupinu alebo 3,3-dimethylallylovú skupinu,

a ich tautoméry, ako j ich soli, hydráty a alkoholáty,

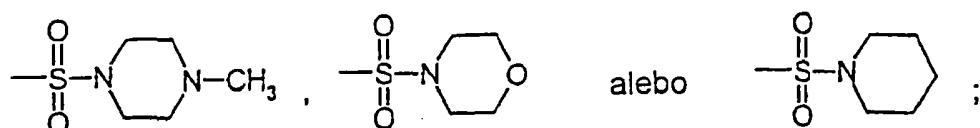
pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ďalej uvedené významy:

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  vodíkový atóm,  $C_6H_5$  a  $C(O)-O-CH_3$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  vodíkový atóm;
- $R^1 = R^2 = R^3 =$  vodíkový atóm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-fluór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = C(O)-NH_2$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-chlór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OCH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina a

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta- $\text{NO}_2$ ;  $R^4 = -\text{CH}_2\text{-Z}$ , pričom Z = metylová skupina.

5. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny podľa niektorého z nárokov 1 až 4 všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1, R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, zvyšky vzorcov  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-COOH}$  alebo  $-\text{O-CH}_2\text{-CH=CH}_2$ , atóm fluóru alebo chlóru, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny  $-\text{C(O)OH}$  alebo  $-\text{C(O)OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH-C(O)-CH}_3$ ,  $-\text{O-C(O)-CH}_3$  alebo  $-\text{O-C(O)-C}_2\text{H}_5$ , zvyšky vzorcov:

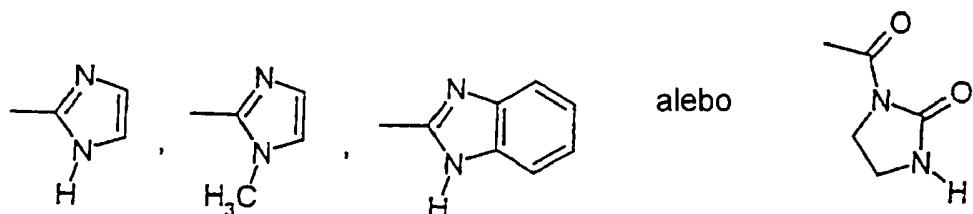


a  $-\text{NH-SO}_2\text{CH}_3$  alebo  $-\text{NH-SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou  $-\text{C(O)-OCH}_3$ ,  $-\text{C(O)-NH}_2$ ,  $-\text{C(O)HNCH}_3$ ,  $-\text{C(O)-HNC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C(O)HNC}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $-\text{NHC(O)NHCH}_3$ ,  $-\text{NHC(O)NHC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{NHC(O)OCH}_3$ ,  $-\text{NHC(O)OC}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{NH-SO}_2\text{-C}_2\text{H}_5$  alebo  $-\text{OCH}_3$ ,

fenylovou skupinou, orto-nitrofenylovou skupinou alebo zvyškom vzorca:



alebo

$R^4$  znamená alylovú skupinu,

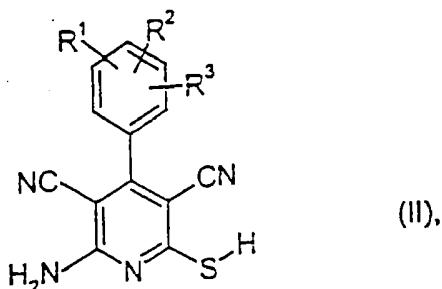
a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

pričom sú vylúčené nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom majú zvyšky  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  a  $R^4$  ďalej uvedené významy:

- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OH;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  vodíkový atóm,  $C_6H_5$  a  $C(O)-O-CH_3$ ,
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-O-C(O)-CH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  vodíkový atóm;
- $R^1 = R^2 = R^3 =$  vodíkový atóm;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-fluór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z = C(O)-NH_2$ ;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-chlór;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina;
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  para-OCH<sub>3</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina a
- $R^1 = R^2 =$  vodíkový atóm;  $R^3 =$  meta-NO<sub>2</sub>;  $R^4 = -CH_2-Z$ , pričom  $Z =$  metylová skupina.

6. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 5, pri ktorom sa:

zlúčeniny všeobecného vzorca II



v ktorom majú zvyšky R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> vyššie uvedený význam,

nechajú reagovať so zlúčeninami všeobecného vzorca III

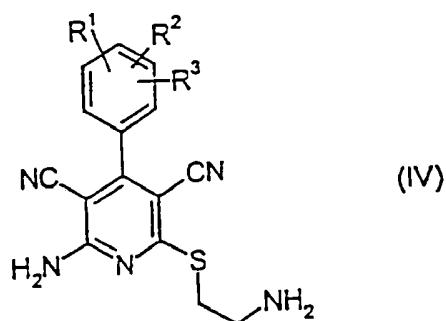


v ktorom má R<sup>4</sup> vyššie uvedený význam a

X znamená nukleofúgnu skupinu, výhodne atóm halogénu, obzvlášť chlóru, brómu alebo jódu alebo mesylát, tosylát, triflát alebo 1-imidazolyl,

v inertných rozpúšťadlach, prípadne za prítomnosti bázy.

7. Spôsob výroby zlúčení všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 5, pri ktorom sa v prípade, že vo všeobecnom vzorci I znamená R<sup>4</sup> alkylovú skupinu, substituovanú zvyškami -NR<sup>6</sup>-C(O)-R<sup>8</sup>, -NR<sup>6</sup>-C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> a -NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, pričom zvyšky R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> a R<sup>8</sup> majú vyššie uvedený význam, najprv nechajú reagovať zlúčeniny všeobecného vzorca II s 2-brómetylámínom na zlúčeniny všeobecného vzorca IV



a tieto sa potom nechajú reagovať so zlúčeninami všeobecného vzorca V:



v ktorom:

R<sup>9</sup> znamená skupinu -C(O)-R<sup>8</sup>, -C(O)-O-R<sup>8</sup>, -C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, pričom R<sup>8</sup> je definovaný vyššie a

Y znamená nukleofúgnu skupinu, výhodne atóm halogénu, obzvlášť

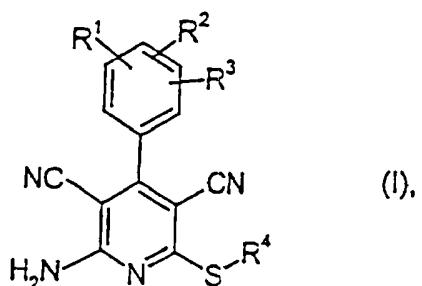
chlóru, brómu alebo jódu alebo mezylát, tozylát, triflát alebo 1-imidazolyl, alebo tiež

$R^9$  má význam  $R^6$  a

$Y$  znamená skupinu  $O=C=N$ ,

v inertných rozpúšťadlách, prípadne za prítomnosti bázy.

8. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny všeobecného vzorca I:



v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxykskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, skupinu  $-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ , kde  $n = 0, 1$  alebo  $2$ , atóm halogénu, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo skupinu  $-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-SO_2-NR^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2R^8$ ,

pričom

$R^5$  znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxykskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10

uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú aryloxyskupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo skupinu -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-[(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-aryl], kde n = 1, 2 alebo 3,

pričom

arylová skupina so 6 až 10 uhlíkovými atómami môže byť anelovaná cez dva susedné kruhové atómy s prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

alebo

R<sup>5</sup> znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, ktorý môže byť raz alebo viackrát substituovaný oxoskupinou (=O), atómom halogénu, prípadne substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

alebo

R<sup>5</sup> znamená prípadne substituovanú päťčlennú až šestčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

pričom prípadne heterocyklus a heteroarylový kruh môže byť cez dva susedné kruhové atómy anelovaný s prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a

R<sup>6</sup> a R<sup>7</sup> sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými

atómami alebo prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

alebo

$R^6$  a  $R^7$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom, na ktorý sú prípadne viazané, päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný oxoskupinou (=O), atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

a

$R^8$  znamená hydroxyskupinu, skupinu  $NR^6R^7$ , pričom skupiny  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú arylovú skupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami, aryloxyskupinu so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-[(C_6-C_{10})\text{-aryl}]$ , kde  $n = 1, 2$  alebo 3,

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 8 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát substituované hydroxyskupinou, atómom halogénu, kyanoskupinou, skupinou  $-C(O)-R^5$ , pričom  $R^5$  je definovaný vyššie, skupinou  $-C(O)-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-C(O)-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-SO_2-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou

-NR<sup>6</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>8</sup>, pričom R<sup>6</sup> a R<sup>8</sup> sú definované vyššie, skupinou -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-R<sup>8</sup>, pričom n = 0 až 2 a R<sup>8</sup> je definovaný vyššie, alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou aryloxyskupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo päťčlenným až sedemčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami,

pričom prípadne môže byť heterocyklus alebo heteroarylový kruh anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami,

alebo

R<sup>4</sup> znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaný, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo alkoxyskupinou s 1 až 8 uhlíkovými atómami a ktorý môže byť prípadne anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou arylovou skupinou so 6 až 10 uhlíkovými atómami alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení.

9. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny podľa nároku 8 všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, skupinu  $-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ , kde  $n = 1$  alebo  $2$ , atóm fluóru, chlóru alebo brómu, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo skupinu  $-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-SO_2-NR^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2R^8$ ,

pričom

$R^5$  znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, prípadne substituovanú fenyloxyskupinu alebo naftyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n$ -fenyl, kde  $n = 1$ ,  $2$  alebo  $3$ ,

pričom

fenylová alebo naftylová skupina môže byť anelovaná cez dva susedné kruhové atómy s prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, ktorý môže byť raz alebo viackrát substituovaný oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, prípadne

substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

pričom prípadne heterocyklus a heteroarylový kruh môže byť cez dva susedné kruhové atómy anelovaný s prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a

$R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu alebo prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru,

alebo

$R^6$  a  $R^7$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom, na ktorý sú prípadne viazané, päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný oxoskupinou (=O), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

**a**

$R^8$  znamená skupinu  $NR^6R^7$ , pričom skupiny  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, prípadne substituovanú alkyllovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu, fenyloxykskupinu alebo naftyloxykskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-$ fenyl, kde  $n = 1, 2$  alebo  $3$ ,

**a**

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkyllovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 6 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát substituované hydroxyskupinou, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, kyanoskupinou, skupinou  $-C(O)-R^5$ , pričom  $R^5$  je definovaný vyššie, skupinou  $-C(O)-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-C(O)-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-SO_2-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-SO_2-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^8$ , pričom  $n = 0$  až 2 a  $R^8$  je definovaný vyššie, alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou fenyloxykskupinou alebo naftyloxykskupinou, prípadne substituovanou päťčlennou až šestčlennou heteroarylovou skupinou s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo päťčlenným až sedemčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkyllovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

pričom prípadne môže byť heterocyklus alebo heteroarylový kruh anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou,

alebo

$R^4$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaný, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom fluóru, chlóru alebo brómu, alkylovou skupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ktorý môže byť prípadne anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou alebo naftylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou so 4 až 7 uhlíkovými atómami,

a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení.

10. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny podľa nároku 8 alebo 9 všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, skupinu  $-O-(CH_2)_n-CH=CH_2$ , kde  $n = 1$ , atóm fluóru alebo chlóru, nitroskupinu, kyanoskupinu alebo skupinu  $-C(O)-R^5$ ,  $-C(O)-NR^6R^7$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^6-C(O)-R^8$ ,  $-O-C(O)-R^8$ ,  $-SO_2-NR^6R^7$  a  $-NR^6-SO_2R^8$ , pričom

$R^5$  znamená vodíkový atóm, hydroxyskupinu, prípadne substituovanú

alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, prípadne substituovanú fenyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n\text{-phenyl}$ , kde  $n = 1$ , pričom

fenylová skupina môže byť anelovaná cez dva susedné kruhové atómy s prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou s 5 až 6 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, ktorý môže byť raz alebo viackrát substituovaný oxoskupinou ( $=O$ ), atómom fluóru alebo chlóru; prípadne substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

alebo

$R^5$  znamená prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, zvolenú zo skupiny zahrňujúcej furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu,

pričom prípadne heterocyklus a heteroarylový kruh môže byť cez dva susedné kruhové atómy anelovaný s prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo prípadne substituovanou cykloalkylovou skupinou s 5 až 6 uhlíkovými atómami,

a

$R^6$  a  $R^7$  sú rovnaké alebo rôzne a znamenajú vodíkový atóm, prípadne

substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu alebo prípadne substituovanú päťčlennú až šesťčlennú heteroarylovú skupinu s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorá je zvolená zo skupiny zahrňujúcej furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu, alebo

$R^6$  a  $R^7$  tvoria spoločne s dusíkovým atómom, na ktorý sú prípadne viazané, päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne substituovaný oxoskupinou (=O), atómom fluóru alebo chlóru, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

a

$R^8$  znamená skupinu  $NR^6R^7$ , pričom skupiny  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, prípadne substituovanú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanú fenylovú skupinu, fenyloxyskupinu alebo skupinu  $-O-(CH_2)_n-fenyl$ , kde  $n = 1$ ,

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami alebo priamu alebo rozvetvenú alkenylovú skupinu s 2 až 4 uhlíkovými atómami, ktoré sú prípadne raz alebo viackrát substituované hydroxyskupinou, atómom fluóru alebo chlóru, kyanoskupinou, skupinou  $-C(O)-R^5$ , pričom  $R^5$  je definovaný vyššie, skupinou  $-C(O)-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú

definované vyššie, skupinou  $-NR^6-C(O)-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-SO_2-NR^6R^7$ , pričom  $R^6$  a  $R^7$  sú definované vyššie, skupinou  $-NR^6-SO_2-R^8$ , pričom  $R^6$  a  $R^8$  sú definované vyššie, skupinou  $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-R^8$ , pričom  $n = 0$  až 2 a  $R^8$  je definovaný vyššie, alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, prípadne substituovanou fenyloxykskupinou, prípadne substituovanou päťčlennou až šesťčlennou heteroarylovou skupinou s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, vybranou zo skupiny zahrňujúcej furanylovú, pyrolylovú, tienylovú, tiazolylovú, oxazolylovú, imidazolylovú, triazolylovú, pyridylovú, pyrimidylovú a pyridazinylovú skupinu, prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo päťčlenným až sedemčlenným nasýteným alebo nenasýteným heterocyklom s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne substituovaný raz alebo viackrát, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom fluóru alebo chlóru, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

pričom prípadne môže byť heterocyklus alebo heteroarylový kruh anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou skupinou,

alebo

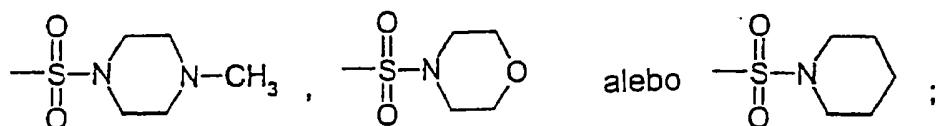
$R^4$  znamená päťčlenný až sedemčlenný, nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus s až 3 heteroatómami zo skupiny zahrňujúcej dusík, kyslík a/alebo síru, ktorý sám môže byť prípadne raz alebo viackrát substituovaný, rovnako alebo rôzne oxoskupinou (=O), atómom fluóru alebo chlóru, alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, fenylovou skupinou alebo alkoxyskupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami,

ktorý môže byť prípadne anelovaný cez dva susedné atómy kruhu s prípadne substituovanou fenylovou skupinou alebo prípadne

substituovanou cykloalkylovou skupinou s 5 až 6 uhlíkovými atómami, a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty, na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení.

11. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny podľa niektorého z nárokov 8 až 10 všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, metylovú skupinu, trifluormetylovú skupinu, metoxyskupinu, zvyšky vzorcov  $-O-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-O-CH_2-COOH$  alebo  $-O-CH_2-CH=CH_2$ , atóm fluóru, chlóru alebo brómu, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C(O)-CH_3$ ,  $-O-C(O)-CH_3$  alebo  $-O-C(O)-C_2H_5$ , zvyšky vzorcov:



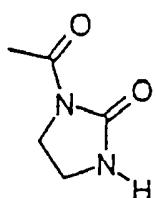
a  $-NH-SO_2CH_3$  alebo  $-NH-SO_2C_6H_5$

a

$R^4$  znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou  $-C(O)-OCH_3$ ,  $-C(O)-NH_2$ ,  $-C(O)HNCH_3$ ,  $-C(O)-HNC_2H_5$ ,  $-C(O)HNC_6H_5$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHC(O)NHCH_3$ ,  $-NHC(O)NHC_2H_5$ ,  $-NHC(O)OCH_3$ ,  $-NHC(O)OC_2H_5$ ,  $-SO_2-NH_2$ ,  $-NH-SO_2-CH_3$ ,  $-NH-SO_2-C_2H_5$  alebo  $-OCH_3$ , fenylovou skupinou, ktorá môže byť substituovaná nitroskupinou, kyanoskupinou, atómom fluóru, metoxyskupinou, difluormetoxykskupinou, metoxykarbonylovou skupinou alebo p-tolylsulfonylmetylovou skupinou,

pyridylovou, furylovou, imidazolylovou, benzimidazolylovou alebo tiazolylovou skupinou, ktoré môžu byť substituované raz alebo viackrát metylovou skupinou, nitroskupinou alebo atómom chlóru, oxadiazolylovou skupinou, ktorá môže byť substituovaná fenylovou alebo metoxyfenylovou skupinou,

alebo zvyškom vzorca:

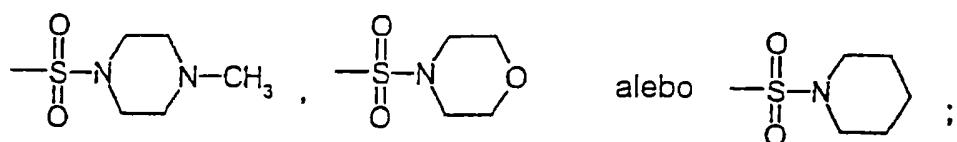


alebo

$R^4$  znamená alylovú skupinu alebo 3,3-dimetylalylovú skupinu,  
a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,  
na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochoreni.

12. Substituované 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridíny podľa niektorého z nárokov 8 až 11 všeobecného vzorca I, v ktorom:

$R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  sú rovnaké alebo rôzne a sú nezávisle od seba zvolené zo skupiny zahrňujúcej vodíkový atóm, hydroxyskupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, zvyšky vzorcov  $-O-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-O-CH_2-COOH$  alebo  $-O-CH_2-CH=CH_2$ , atóm fluóru alebo chlóru, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupiny  $-C(O)OH$  alebo  $-C(O)OCH_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C(O)-CH_3$ ,  $-O-C(O)-CH_3$  alebo  $-O-C(O)-C_2H_5$ , zvyšky vzorcov:

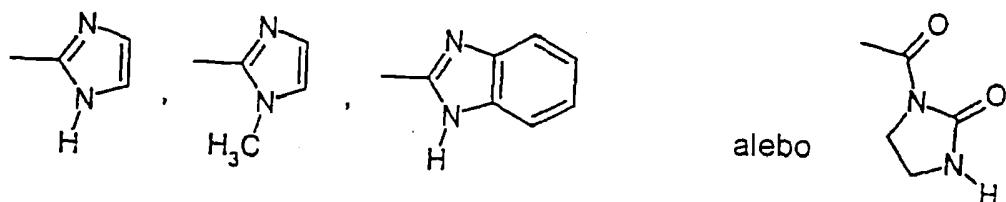


a -NH-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> alebo -NH-SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

a

R<sup>4</sup> znamená priamu alebo rozvetvenú alkylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne raz alebo viackrát substituovaná hydroxyskupinou, aminoskupinou, skupinou -C(O)-OCH<sub>3</sub>, -C(O)-NH<sub>2</sub>, -C(O)HNCH<sub>3</sub>, -C(O)-HNC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C(O)HNC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHCH<sub>3</sub>, -NHC(O)NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NHC(O)OCH<sub>3</sub>, -NHC(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> alebo -OCH<sub>3</sub>,

fenylovou skupinou, orto-nitrofenylovou skupinou alebo zvyškom vzorca:



alebo

R<sup>4</sup> znamená alylovú skupinu,

a ich tautoméry, ako i ich soli, hydráty a alkoholáty,

na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení.

13. Liečivá alebo farmaceutické prípravky, obsahujúce aspoň jeden substituovaný 2-tio-3,5-dikyano-4-aryl-6-aminopyridín podľa niektorého z nárokov 8 až 11 všeobecného vzorca I.

14. Liečivá alebo farmaceutické prípravky, obsahujúce aspoň selektívny adenosín-receptorový ligand, výhodne selektívny adenosín-A1-, adenosín-A2a- a/alebo adenosín-A2b-receptorový ligand.

15. Liečivá podľa nároku 13 alebo 14, obsahujúce ďalej farmakologicky neškodné nosiče a pomocné látky.

16. Liečivá podľa niektorého z nárokov 13 až 15 na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení, obzvlášť kardiovaskulárnych ochorení, ochorení urogenitálnej oblasti, ochorení dýchacích ciest, inflamatórnych a neuroinflamatórnych ochorení, diabetes, obzvlášť diabetes mellitus, neurodegeneratívnych ochorení, bolestivých stavov, rakoviny, ako i fibrózy pečene a cirhózy pečene.

17. Použitie selektívnych adenozín-receptorových ligandov, výhodne selektívnych adenozín-A1-, adenozín-A2a- a/alebo adenozín-A2b-receptorových ligandov, na profylaxiu a/alebo ošetrenie ochorení, obzvlášť kardiovaskulárnych ochorení, ochorení urogenitálnej oblasti, ochorení dýchacích ciest, inflamatórnych a neuroinflamatórnych ochorení, diabetes, obzvlášť diabetes mellitus, neurodegeneratívnych ochorení, bolestivých stavov, rakoviny, ako i fibrózy pečene a cirhózy pečene.