

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

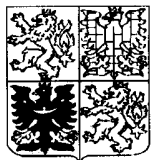
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

435-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12. 02. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.02.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/28041**

(33) Země priority: **JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 12. 97**
(Věstník č. 12/97)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 291/02
A 61 K 31/54

(71) Přihlášovatel:

SANKYO COMPANY LIMITED, Tokyo, JP;

(72) Původce:

Fujimoto Koichi, Tokyo, JP;

Tanaka Naoki, Tokyo, JP;

Asai Fumitoshi, Tokyo, JP;

Ogawa Taketoshi, Tokyo, JP;

Koga Teichiro, Tokyo, JP;

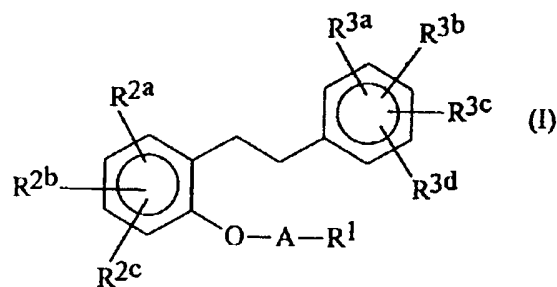
Tanimoto Tatsuo, Tokyo, JP;

Tsujita Yoshio, Tokyo, JP;

Koike Hiroyuki, Tokyo, JP;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,
Praha 4, 14021;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Diarylalkanové deriváty obsahující ali-
cyklickou skupinu jejich příprava a farma-
ceutický prostředek je obsahující**

(57) Anotace:

Diarylalkanové deriváty vzorce I, ve kterých R^1 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu připojenou k vazbě nebo skupině reprezentované vzorcem A přes kruhový atom uhlíku, R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} a R^{3d} znamená atom vodíku nebo jiné skupiny a atomy, a A znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a jsou antagonisty receptoru serotoninu-2 a mají schopnost inhibovat aktivitu squalen syntázy. Mohou nejen léčit a inhibovat rozvoj a postup arteriosklerózy, ale mohou také inhibovat trombozy v arteriosklerotických lézích a mohou zlepšovat hemodynamiku.

435-92

č.j.	0 2 4 6 8 4
DOŠLO	
0 1. IV	
URAD PRŮMYŠLOVÉ VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	

Diarylalkanové deriváty obsahující alicyklickou skupinu, jejich příprava a jejich terapeutické a profylaktické použití.

Oblast techniky

Vynález se vztahuje na série nových diarylalkanových derivátů, obsahujících alicyklickou skupinu. Tyto sloučeniny jsou antagonisty receptoru serotoninu-2 a mají schopnost inhibovat aktivitu squalen syntházy. Vynález se také týká způsobů a přípravků užívajících tyto sloučeniny, stejně jako způsobů jejich přípravy.

Dosavadní stav techniky

Serotonin, klasický autacoid, je známý neurotransmitter a vykazuje mnoho fyziologických účinků v těle, které jsou zprostředkovány pomocí rozličných typů receptorů. Je známo, že serotonin má mnoho podtypů. Mezi tyto podtypy patří receptory serotoninu-2, které jsou distribuovány ve vaskulárních endotheliálních buňkách a destičkách a které se zúčastní při vaskulární kontrakci a shlukování destiček [S. J. Peroutka a kol., Fed. Proc., 42, 213 (1983)]. Antagonisty serotoninu, které působí jako receptory serotoninu-2 jsou proto užitečné pro prevenci vaskulárních kontrakcí a inhibice shlukování krevních destiček. Je známo, že ketanserin vykazuje antagonistický účinek vůči receptoru serotoninu-2 [J. I. Robertson, Curr. Opinion Cardiol., 3, 702 (1988)], ale jeho užitečnost je omezena silným hypotensivním účinkem, protože toto léčivo bylo původně vyvinuto jako antagonist adrenalinu $\alpha 1$. Diarylalkanový derivát byl dříve zaveden jako inhibitor shlukování krevních destiček s antagonistickou účinností na receptor serotoninu-2 [J. Med. Chem., 35, 189 (1992), 33, 1818 (1990), EP 600 717]. Nicméně nebylo prokázáno, že tyto dvě sloučeniny mají schopnost inhibovat squalen syntházu.

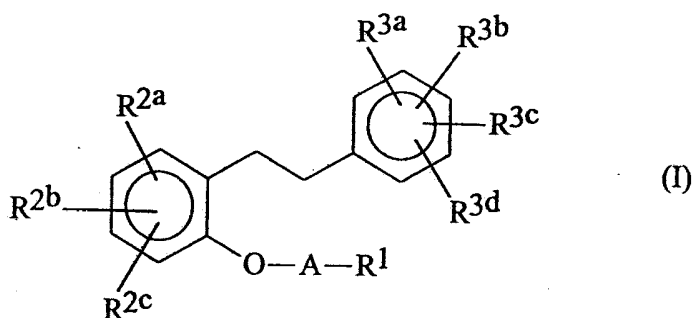
Hyperlipidemie je jedním ze tří rizikových faktorů pro ischemické srdeční nemoci, jako je arterioskleróza. Bylo zjištěno, že těmto srdečním nemocem může být zabráněno snížením hladiny cholesterolu v krvi. Jelikož squalen syntháza působí v několika místech pod místem účinku HMG-CoA reduktázy v cholesterolovém syntézním systému, tento enzym nezpůsobí umělou cestu sloučenin odvozených od isoprenu. Proto může být biosyntéza cholesterolu inhibována blokováním squalen syntházy bez jakéhokoliv inhibičního účinku na biosyntézu ubiquinonu, dolicholu a dalších důležitých metabolických sloučenin [Nature, 343, 425 (1990)]. Toto indikuje, že inhibitory squalen syntházy jsou velmi užitečné jako terapeutická a profylaktická léčiva pro hyperlipidemii. Běžně dostupné inhibitory squalen syntházy jsou isoprenoid (fosfinylmethyl) fosfát, zaragozová kyselina obsahující dioxabicyklooktanový kruh jako základní strukturu a další (US patent č. 4 871 721 a US patent č. 5 102 907).

Sloučenina obsahující jak antagonistický účinek na receptor serotoninu-2, tak inhibiční účinek na squalen syntházu nemůže pouze zabránit a inhibovat rozvoj a progresivnost arteriosklerózy kvůli svému antihyperlipidemickému účinku (vznikající z inhibičního účinku squalen syntházy), ale může také inhibovat trombózy v arteriosklerotických lézích v důsledku svého antagonistického účinku na receptor serotoninu-2 a může zlepšit hemodynamiku inhibicí vaskulárních kontrakcí. Tento typ sloučeniny bude proto cenným pro léčbu a profylaxi těchto nemocí.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce

I



ve kterém

R^1 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu připojenou k vazbě nebo ke skupině A přes kruhový atom uhlíku, kde nasycená heterocyklická skupina obsahuje 3 až 6 atomů uhlíku, ze kterých jsou jeden nebo dva heteroatomy vybrány ze souboru který zahrnuje atomy dusíku, kyslíku a síry a která je substituována na alespoň jednom atomu uhlíku alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru který zahrnuje substituenty α definované dále nebo je nesubstituována na atomu dusíku nebo je substituována na atomu dusíku alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů β definované dále,

R^{2a} , R^{2b} a R^{2c} jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupinu, nitroskupinu, přičemž alespoň jeden substituent R^{2a} , R^{2b} a R^{2c} znamená skupinu nebo atom jiný než vodík,

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} a R^{3d} jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonyloxylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karbamoyloxylovou skupinu nebo

alkylkarbamoyloxylovou skupinu, ve které alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylkarbamoyloxylovou skupinu, ve které každá alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, atom halogenu, kyanovou skupinu, nitroskupinu nebo arylovou skupinu, jak je definováno dále,

A znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

kde uvedené substituenty α jsou vybrány ze souboru který zahrnuje hydroxylové skupiny, alkoxykarbonyloxylové skupiny, ve kterých alkoxylová část obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku, alkanoyloxylové skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku, alkanoyloxylové skupiny obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, které jsou substituovány karboxylovou skupinou, karbamoyloxylové skupiny, alkylkarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a dialkylkarbamoyloxylové skupiny ve kterých každá alkylová část obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku,

kde uvedené substituenty β jsou vybrány ze souboru který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, které jsou substituovány alespoň jednou arylovou skupinou jak je definována dále, arylové skupiny, jak jsou definovány dále a alkoxykarbonylové skupiny obsahující 2 až 10 atomů uhlíku,

kde uvedené arylové skupiny jsou karbocyklické arylové skupiny které obsahují 6 až 10 kruhových uhlíkových atomů a které jsou nesubstituované nebo jsou substituované alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů γ definované dále a uvedené substituenty γ jsou vybrány ze souboru který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atomy halogenu

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

Vynález se také týká přípravku pro prevenci a léčení kardiovaskulárních nemocí, zahrnující antagonisty receptoru serotoninu-2, kde uvedený antagonist receptoru serotoninu-2 má také inhibiční účinnost vůči squalen syntháze a je aktivní sloučeninou vybranou ze souboru sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, jak je definováno shora.

Vynález se ještě dále týká způsobu prevence nebo léčby kardiovaskulárních nemocí u savců, který spočívá v tom, že se podá savci, kterým může být člověk, účinné množství aktivní sloučeniny, která má inhibiční účinnost na antagonist receptoru serotoninu-2 a squalen syntházu, kde uvedená aktivní sloučenina je vybrána ze souboru obsahující sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Vynález se také týká způsobu přípravy sloučenin vzorce I a jejich solí, jak je podrobněji popsáno dále.

Ve sloučeninách podle vynálezu, R^1 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu připojenou k vazbě nebo skupině představované A přes kruhový uhlíkový atom. Nasycená heterocyklická skupina obsahuje 3 až 6 kruhových atomů, ze kterých jsou jeden nebo dva heteroatomy, které jsou vybrány ze souboru který zahrnuje dusík, kyslík a síru. Skupina představovaná R^1 výhodně obsahuje jeden atom dusíku jako heteroatom v kruhu a neobsahuje žádný další heteroatom vybraný ze souboru který zahrnuje dusík, kyslík a síru jako heteroatomy, přičemž zbývající kruhové atomy jsou atomy uhlíku. Skupina je substituována na alespoň jednom atomu uhlíku alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru který zahrnuje substituenty α definované shora a doložené dále. Jestliže skupina zahrnuje, jak je výhodné, atom dusíku, tento atom dusíku je nesubstituován nebo může být substituován alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru který zahrnuje substituenty β definované shora a doložené dále.

Příklady heterocyklických částí takových skupin zahrnují aziridinylové, azetidinylové, pyrrolidinylové, piperidylové, piperazinylové, morfolinylové, thiomorfolinylové, imidazolidinylové, pyrazolidinylové, triazilinylové a tetrazolidinylové skupiny, ze kterých jsou výhodné azetidinylové, pyrrolidinylové, piperidylové, piperazinylové, morfolinylové a thiomorfolinylové skupiny a výhodnější jsou 2-pyrrolidinylové, 3-pyrrolidinylové, 2-piperidylové, 3-piperidylové, 4-piperidilové, 1-piperazinylové, 2-morfolinylové a 3-morfolinylové skupiny. Ještě výhodnější jsou 2-pyrrolidinylové, 3-pyrrolidinylové, 2-piperidylové, 3-piperidylové a 4-piperidylové skupiny a zvláště výhodné jsou 2-pyrrolidinylové a 3-piperidylové skupiny. Nejvýhodnější je 2-pyrrolidinylová skupina.

Skupiny jsou substituované. Zde neplatí žádné omezení pokud jde o počet substituentů s tím, že je předepsáno počtem substituovatelných poloh a možným sterickým omezením. Obecně jsou výhodné 2 až 3 substituenty, výhodnější jsou dva substituenty.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená alkylovou skupinu, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují methylové, ethylové, propylové, isopropylové, butylové, isobutylové, sek.butylové, terc.butylové, pentylové, isopentylové, neopentylové, 2-methylbutylové, 1-ethylpropylové, 4-methylpentylové, 3-methylpentylové, 2-methylpentylové, 1-methylpentylové, 3,3-dimethylbutylové, 2,2-dimethylbutylové, 1,1-dimethylbutylové, 1,2-dimethylbutylové, 1,3-dimethylbutylové, 2,3-dimethylbutylové, 2-ethylbutylové, hexylové a isohexylové skupiny. Za výhodné pokládáme alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně methylové a ethylové skupiny, nejvýhodnější je methylová skupina.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená halogenalkylovou skupinu, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují fluormethylové, difluormethylové, trifluormethylové, chlormethylové, brommethylové, jodmethylové, 2-fluorethylové, 2-chlorethylové, 2-bromethylové, 2-jodethylové, 3-fluorpropylové, 4-fluorbutylové, 5-fluorpenylové a 6-fluorhexylové skupiny. Za výhodné pokládáme fluormethylové, difluormethylové, trifluormethylové, chlormethylové, 2-fluorethylové a 2-chlorethylové skupiny, výhodněji fluormethylové, difluormethylové, trifluormethylové, 2-fluorethylové a 2-chlorethylové skupiny, nejvýhodnější je trifluormethylová skupina.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená alkenylovou skupinu, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 2 až 6, výhodně 3 nebo 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují vinylové, allylové, methallylové, 1-propenylové, isopropenylové, 1-butenylové, 2-butenylové, 3-butenylové, 1-pentenylové, 2-pentenylové, 3-pentenylové, 4-pentenylové, 1-hexenylové, 2-hexenylové, 3-hexenylové, 4-hexenylové a 5-hexenylové skupiny, ze kterých jsou výhodné vinylové, allylové, methallylové, 2-butenylové, 2-pentenylové a 2-hexenylové skupiny, výhodnější jsou allylové a methallylové skupiny, nejvýhodnější je allylová skupina.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená alkinylovou skupinu, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 2 až 6, výhodně 3 nebo 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují ethinylové, propargylové (2-propinylové), 1-propinylové, 1-butinylové, 2-butinylové, 3-butinylové, 1-pentinylové, 2-pentinylové, 3-pentinylové, 4-pentinylové a 2-hexinylové, ze kterých jsou výhodné ethinylové, propargylové, 2-butinylové, 2-pentinylové a

2-hexinylové skupiny, výhodnější jsou propargylové a 2-butinylové skupiny, nejvýhodnější je propargylová skupina.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená alkoxylovou skupinu, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují methoxylové, ethoxylové, propoxylové, isopropoxylové, butoxylové, isobutoxylové, sek.butoxylové, terc.butoxylové, pentyloxylové, isopentyloxylové, neopentyloxylové, 2-methylbutoxylové, 1-ethylpropoxylové, 4-methylpentyloxylové, 3-methylpentyloxylové, 2-methylpentyloxylové, 1-methylpentyloxylové, 3,3-dimethylbutoxylové, 2,2-dimethylbutoxylové, 1,1-dimethylbutoxylové, 1,2-dimethylbutoxylové, 1,3-dimethylbutoxylové, 2,3-dimethylbutoxylové, 2-ethylbutoxylové, hexyloxylové a isohexyloxylové skupiny. Za výhodné pokládme alkoxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methoxylové a ethoxylové skupiny, nejvýhodnější je methoxylová skupina.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená halogenalkoxylovou skupinu, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují fluormethoxylové, difluormethoxylové, trifluormethoxylové, chlormethoxylové, brommethoxylové, jodmethoxylové, 2-fluorethoxylové, 2-chlorethoxylové, 2-bromethoxylové, 2-jodethoxylové, 3-fluorpropoxylové, 4-fluorbutoxylové, 5-fluorpentyloxylové a 6-fluorhexyloxylové skupiny. Za výhodné pokládáme fluormethoxylové, difluormethoxylové, trifluormethoxylové, chlormethoxylové, 2-fluorethoxylové a 2-chlorethoxylové skupiny, výhodnější jsou fluormethoxylové, difluormethoxylové, trifluormethoxylové, 2-fluorethoxylové a 2-chlorethoxylové skupiny, nejvýhodnější jsou trifluormethoxylové a difluormethoxylové skupiny.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená alkoxykarbonyloxylovou skupinu obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, alkoxylová část této skupiny může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují methoxykarbonyloxylové, ethoxykarbonyloxylové, propoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, butoxykarbonyloxylové, isobutoxykarbonyloxylové, sek.butoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, pentyloxykarbonyloxylové, isopentyloxykarbonyloxylové, neopentyloxykarbonyloxylové, 2-methylbutoxykarbonyloxylové, 1-ethylpropoxykarbonyloxylové, 4-methylpentyloxykarbonyloxylové, 3-methylpentyloxykarbonyloxylové, 2-methylpentyloxykarbonyloxylové, 1-methylpentyloxykarbonyloxylové, 3,3-dimethylbutoxykarbonyloxylové, 2,2-dimethylbutoxykarbonyloxylové, 1,1-dimethylbutoxykarbonyloxylové, 1,2-dimethylbutoxykarbonyloxylové, 1,3-dimethylbutoxykarbonyloxylové, 2,3-dimethylbutoxykarbonyloxylové, 2-ethylbutoxykarbonyloxylové, hexyloxykarbonyloxylové a isohexyloxykarbonyloxylové skupiny. Za výhodné pokládáme alkoxykarbonyloxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, výhodněji methoxykarbonyloxylové a ethoxykarbonyloxylové skupiny, nejvýhodnější je methoxykarbonyloxylová skupina.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená alkanoyloxylovou skupinu, alkanoylová část může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 2 až 5 atomů uhlíku a příklady zahrnují formyloxylové, acetoxylové, propionyloxylové, butyryloxylové, isobutyryloxylové, valeryloxylové, pivaloyloxylové a hexanoyloxylové skupiny, ze kterých pokládáme za výhodné acetoxylové, propionyloxylové, butyryloxylové, isobutyryloxylové, valeryloxylové a pivaloyloxylové skupiny. Výhodnější jsou acetoxylové a propionyloxylové skupiny, nejvýhodnější je acetoxylová skupina.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená alkylkarbamoyloxylovou skupinu, alkylová část této skupiny může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují methylkarbamoyloxylové, ethylkarbamoyloxylové, propylkarbamoyloxylové, isopropylkarbamoyloxylové, butylkarbamoyloxylové, isobutylkarbamoyloxylové, sek.butylkarbamoyloxylové, terc.butylkarbamoyloxylové, pentylkarbamoyloxylové, isopentylkarbamoyloxylové, neopentylkarbamoyloxylové, 2-methylbutylkarbamoyloxylové, 1-ethylpropylkarbamoyloxylové, 4-methylpentylkarbamoyloxylové, 3-methylpentylkarbamoyloxylové, 2-methylpentylkarbamoyloxylové, 1-methylpentylkarbamoyloxylové, 3,3-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 2,2-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 1,1-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 1,2-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 1,3-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 2,3-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 2-ethylbutylkarbamoyloxylové, hexylkarbamoyloxylové a isohexylkarbamoyloxylové skupiny. Za výhodně pokládme alkylkarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, výhodněji methylkarbamoyloxylové a ethylkarbamoyloxylové skupiny, nejvýhodnější je methylkarbamoyloxylová skupina.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená dialkylkarbamoyloxylovou skupinu, každá alkylová část této skupiny (které mohou být stejné nebo navzájem různé), může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují N,N-dimethylkarbamoyloxylové, N-ethyl-N-methylkarbamoyloxylové, N-isopropyl-N-methylkarbamoyloxylové, N,N-diethylkarbamoyloxylové, N,N-dipropylkarbamoyloxylové, N,N-diisopropylkarbamoyloxylové, N,N-dibutylkarbamoyloxylové, N,N-diisobutylkarbamoyloxylové, N,N-di-sek.butylkarbamoyloxylové, N,N-di-terc.butylkarbamoyloxylové, N,N-dipentylkarbamoyloxylové, N,N-diisopentylkarbamoyloxylové, N,N-dineopentylkarbamoyloxylové, N,N-diethylkarbamoyloxylové

a N,N-diisohexylkarbamoyloxylové skupiny. Za výhodné pokládáme dialkylkarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, výhodně N,N-dimethylkarbamoyloxylové, N-ethyl-N-methylkarbamoyloxylové a N,N-diethylkarbamoyloxylové skupiny, nejvýhodnější je N,N-dimethylkarbamoyloxylová skupina.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená atom halogenu, tento atom může být atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, výhodně atom fluoru nebo atom bromu.

Jestliže R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} znamená arylovou skupinu, tato skupina je karbocyklická aromatická skupina, která obsahuje 6 až 10 kruhových atomů a která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru obsahující substituenty μ definované shora a doložené dále. Jestliže je skupina substituována, neplatí zde žádné omezení pokud jde o počet substituentů s tím, že je předepsáno počtem substituovatelných poloh a možným sterickým omezením. Příklady takových skupin zahrnují fenylové, 2-methylfenylové, 3-methylfenylové, 4-methylfenylové, 2-methoxyfenylové, 3-methoxyfenylové, 4-methoxyfenylové, 2-ethoxyfenylové, 3-ethoxyfenylové, 4-ethoxyfenylové, 2-propoxyfenylové, 3-propoxyfenylové, 4-propoxyfenylové, 2-fluorfenylové, 3-fluorfenylové, 4-fluorfenylové, 2-chlorfenylové, 3-chlorfenylové, 4-chlorfenylové, 2-bromfenylové, 3-bromfenylové, 4-bromfenylové, 2,4-dimethylfenylové, 2,4-dichlorfenylové, 2,4-difluorfenylové, 1-naftylové, 2-naftylové, 2-methyl-1-naftylové, 3-methyl-1-naftylové, 4-methyl-1-naftylové, 5-methyl-1-naftylové, 6-methyl-1-naftylové, 7-methyl-1-naftylové, 8-methyl-1-naftylové, 2-methoxy-1-naftylové, 3-methoxy-1-naftylové, 4-methoxy-1-naftylové, 2-ethoxy-1-naftylové, 3-ethoxy-1-naftylové,

4-ethoxy-1-naftylové, 2-propoxy-1-naftylové,
3-propoxy-1-naftylové, 4-propoxy-1-naftylové,
2-fluor-1-naftylové, 3-fluor-1-naftylové,
4-fluor-1-naftylové, 2-chlor-1-naftylové,
3-chlor-1-naftylové, 4-chlor-1-naftylové,
2-brom-1-naftylové, 3-brom-1-naftylové,
4-brom-1-naftylové, 2-methyl-2-naftylové,
3-methyl-2-naftylové, 4-methyl-2-naftylové,
5-methyl-2-naftylové, 6-methyl-2-naftylové,
7-methyl-2-naftylové, 8-methyl-2-naftylové,
2-methoxy-2-naftylové, 3-methoxy-2-naftylové,
4-methoxy-2-naftylové, 2-ethoxy-2-naftylové,
3-ethoxy-2-naftylové, 4-ethoxy-2-naftylové,
2-propoxy-2-naftylové, 3-propoxy-2 naftylové,
4-propoxy-2-naftylové, 2-fluor-2-naftylové,
3-fluor-2-naftylové, 4-fluor-2-naftylové,
2-chlor-2-naftylové, 3-chlor-2-naftylové,
4-chlor-2-naftylové, 2-brom-2-naftylové,
3-brom-2-naftylové, 4-brom-2-naftylové skupiny. Z těchto skupin jsou výhodné fenylové, methylfenylové, methoxyfenylové, fluorfenylové, chlorfenylové a naftylové skupiny, nejvýhodnější je fenylová skupina.

Jestliže A znamená alkylenovou skupinu, tato skupina obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Příklady takových skupin zahrnují methylenové, ethylenové, propylenové, trimethylenové, tetramethylenové, pentamethylenové a hexamethylenové skupiny. Z těchto skupin jsou výhodné methylenové, ethylenové a trimethylenové skupiny, výhodnější jsou methylenové a ethylenové skupiny, nejvýhodnější je ethylenová skupina.

Jestliže substituent B znamená alkylovou skupinu, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových

skupin zahrnují methylové, ethylové, propylové, isopropylové, butylové, isobutylové, sek.butylové, terc.butylové, pentylové, isopentylové, neopentylové, 2-methylbutylové, 1-ethylpropylové, 4-methylpentylové, 3-methylpentylové, 2-methylpentylové, 1-methylpentylové, 3,3-dimethylbutylové, 2,2-dimethylbutylové, 1,1-dimethylbutylové, 1,2-dimethylbutylové, 1,3-dimethylbutylové, 2,3-dimethylbutylové, 2-ethylbutylové, hexylové a isoheptylové skupiny. Z těchto skupin jsou výhodné alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, výhodně methylové a ethylové skupiny, nejvýhodnější je methylová skupina.

Jestliže substituent α znamená alkoxykarbonyloxylovou skupinu, alkoxylová část této skupiny může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 20 atomů uhlíku (tj. alkoxykarbonyloxylová skupina jako celek obsahuje 2 až 21 atomů uhlíku) a příklady takových skupin zahrnují methoxykarbonyloxylové, ethoxykarbonyloxylové, propoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, butoxykarbonyloxylové, isobutoxykarbonyloxylové, sek.butoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, pentyloxykarbonyloxylové, hexyloxykarbonyloxylové, heptyloxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové, nonyloxykarbonyloxylové, decyloxykarbonyloxylové, undecyloxykarbonyloxylové, dodecyloxykarbonyloxylové, tridecyloxykarbonyloxylové, tetradecyloxykarbonyloxylové, pentadecyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové, heptadecyloxykarbonyloxylové, oktaedecyloxykarbonyloxylové, nonadecyloxykarbonyloxylové a ikosyloxykarbonyloxylové. Z těchto skupin jsou výhodné alkoxykarbonyloxylové skupiny, ve kterých alkoxylová část obsahuje 1 až 6 nebo 8 až 18 atomů uhlíku, výhodnější jsou skupiny obsahující 1 až 4 nebo 8 až 18 atomů uhlíku. Specifické výhodné skupiny zahrnují ethoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové a oktaedecyloxykarbonyloxylové

skupiny, výhodnější jsou ethoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové a hexadecyloxykarbonyloxylové skupiny, nejvýhodnější je oktyloxykarbonyloxylová skupina.

Jestliže substituent α znamená alkanoyloxylovou skupinu, tato skupina může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 20 atomů uhlíku a příklady takových skupin zahrnují formyloxylové, acetoxylové, propionyloxylové, butyryloxylové, isobutyryloxylové, valeryloxylové, pivaloyloxylové, hexanoyloxylové, heptanoyloxylové, oktanoyloxylové, nonanoyloxylové, dekanoyloxylové, lauroyloxylové, myristoyloxylové, palmitoyloxylové, stearoyloxylové a ikosanoyloxylové skupiny. Z těchto skupin jsou výhodné skupiny obsahující 2 až 5 nebo 10 až 18 atomů uhlíku, výhodněji 10 až 16 atomů uhlíku. Specificky výhodné skupiny zahrnují dekanoyloxylové, lauroyloxylové, myristoyloxylové a palmitoyloxylové skupiny, nejvýhodnější jsou dekanoyloxylové a lauroyloxylové skupiny.

Jestliže substituent α znamená alkanoyloxylovou skupinu substituovanou karboxylovou skupinou, toto je zbytek dikarboxylové kyseliny. Skupiny mohou být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 2 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části (tj. 3 až 8 atomů v celé karboxysubstituované alkanoyloxylové skupině). Příklady takových karboxy-substituovaných alkanoyloxylových skupin zahrnují malonyloxylové, sukcinoyloxylové, glutaryloxylové, adipoyloxylové, pimeloyloxylové a suberoyloxylové skupiny. Z těchto skupin jsou výhodné alkanoyloxylové skupiny obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, výhodněji sukcinoyloxylové a glutaryloxylové skupiny. Je-li to žádoucí, karboxylový substituent může být esterifikován, například jak je popsáno dále.

Jestliže substituent α znamená alkylkarbamoyloxylovou

skupinu, alkylová část této skupiny může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují methylkarbamoyloxylové, ethylkarbamoyloxylové, propylkarbamoyloxylové, isopropylkarbamoyloxylové, butylkarbamoyloxylové, isobutylkarbamoyloxylové, sek.butylkarbamoyloxylové, terc.butylkarbamoyloxylové, pentylkarbamoyloxylové, isopentylkarbamoyloxylové, neopentylkarbamoyloxylové, 2-methylbutylkarbamoyloxylové, 1-ethylpropylkarbamoyloxylové, 4-methylpentylkarbamoyloxylové, 3-methylpentylkarbamoyloxylové, 2-methylpentylkarbamoyloxylové, 1-methylpentylkarbamoyloxylové, 3,3-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 2,2-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 1,1-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 1,2-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 1,3-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 2,3-dimethylbutylkarbamoyloxylové, 2-ethylbutylkarbamoyloxylové, hexylkarbamoyloxylové a isoheptylkarbamoyloxylové skupiny. Z těchto skupin jsou výhodně alkylylkarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, výhodněji methylkarbamoyloxylové a ethylkarbamoyloxylové skupiny, nejvýhodnější je methylkarbamoyloxylová skupina.

Jestliže substituent α znamená dialkylylkarbamoyloxylovou skupinu, každá alkylová část této skupiny (které mohou být stejné nebo navzájem různé), může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a příklady takových skupin zahrnují N,N-dimethylkarbamoyloxylové, N-ethyl-N-methylkarbamoyloxylové, N-isopropyl-N-methylkarbamoyloxylové, N,N-diethylkarbamoyloxylové, N,N-dipropylkarbamoyloxylové, N,N-diisopropylkarbamoyloxylové, N,N-dibutylkarbamoyloxylové, N,N-diisobutylkarbamoyloxylové, N,N-di-sek.butylkarbamoyloxylové, N,N-di-terc.butylkarbamoyloxylové, N,N-dipentylkarbamoyloxylové, N,N-diisopentylkarbamoyloxylové, N,N-dineopentylkarbamoyloxylové, N,N-dihexylkarbamoyloxylové a N,N-diisoheptylkarbamoyloxylové skupiny. Z těchto skupin

jsou výhodné dialkylkarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, výhodně N,N-dimethylkarbamoyloxylové, N-ethyl-N-methylkarbamoyloxylové a N,N-diethylkarbamoyloxylové skupiny, nejvýhodnější je N,N-dimethylkarbamoyloxylová skupina.

Jestliže substituent β znamená alkylovou skupinu substituovanou alespoň jednou arylovou skupinou, alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku a může to být jakákoliv skupina definovaná a doložená shora ve vztahu k substituentům β . Arylová část, která samotná může být substituovaná nebo nesubstituovaná může být jakákoliv skupina definovaná a doložená shora ve vztahu k R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} . Arylová skupina je výhodně fenylová skupina, která může být substituovaná nebo nesubstituovaná a neplatí zde žádné zvláštní omezení na počet arylových skupin, které jsou substituenty na alkylové skupině, s tím, že je předepsáno počtem substituovatelných poloh a možným sterickým omezením. Obecně jsou výhodné 1 až 3 arylové skupiny, výhodnější je 1 arylová skupina. Specifické příklady takových arylsubstituovaných alkylových skupin zahrnují benzylové, o-, m- a p-methylbenzylové, o-, m- a p-methoxybenzylové, o-, m- a p-fluorbenzylové, o-, m- a p-chlorbenzylové, o-, m- a p-brombenzylové, fenetylové, 3-fenylpropylové, 4-fenylbutylové, 5-fenylpentylové, 6-fenylhexylové, benzhydrylové, o-, m- a p-methylbenzhydrylové, o-, m- a p-methoxybenzhydrylové, o-, m- a p-fluorbenzhydrylové, o-, m- a p-chlorbenzhydrylové, o,o'-, m,m'- a p,p'-difluorbenzhydrylové, o,o'-, m,m'- a p,p'-dichlorbenzhydrylové a tritylové skupiny. Z těchto skupin jsou výhodné benzylové o-, m- a p-methylbenzylové, o-, m- a p-methoxybenzylové, o-, m- a p-fluorbenzylové, o-, m- a p-chlorbenzylové, o-, m- a p-brombenzylové, fenetylové a benzhydrylové skupiny, nejvýhodnější je benzylová skupina.

Jestliže substituent β znamená arylovou skupinu, tato

skupina může být kterákoliv arylová skupina definovaná a doložená ve vztahu k R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} , nejvýhodnější je fenylová skupina.

Jestliže substituent β znamená alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku, alkoxylová část této skupiny může být s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující 1 až 9, výhodně 1 až 4, 7 nebo 8 atomů uhlíku a příklady takových alkoxykarbonylových skupin zahrnují methoxykarbonylové, ethoxykarbonylové, propoxykarbonylové, isopropoxykarbonylové, butoxykarbonylové, isobutoxykarbonylové, sek.butoxykarbonylové, terc.butoxykarbonylové, pentyloxykarbonylové, isopentyloxykarbonylové, neopentyloxykarbonylové, 2-methylbutoxykarbonylové, 1-ethylpropoxykarbonylové, 4-methylpentyloxykarbonylové, 3-methylpentyloxykarbonylové, 2-methylpentyloxykarbonylové, 1-methylpentyloxykarbonylové, 3,3-dimethylbutoxykarbonylové, 2,2-dimethylbutoxykarbonylové, 1,1-dimethylbutoxykarbonylové, 1,2-dimethylbutoxykarbonylové, 1,3-dimethylbutoxykarbonylové, 2,3-dimethylbutoxykarbonylové, 2-ethylbutoxykarbonylové, hexyloxykarbonylové, isohexyloxykarbonylové, heptyloxykarbonylové, oktyloxykarbonylové a nonyloxykarbonylové skupiny. Z těchto skupin jsou výhodné ty alkoxykarbonylové skupiny, které obsahují 2 až 5, 8 nebo 9 atomů uhlíku, výhodněji methoxykarbonylové, ethoxykarbonylové a oktyloxykarbonylové skupiny, nejvýhodnější je methoxykarbonylová skupina.

Substituent γ představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo atom halogenu; tyto mohou být jak je definováno a doloženo shora ve vztahu k R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} nebo R^{3d} .

Substituent α , substituent na uhlíkovém atomu heterocyklické skupiny představované R^1 znamená výhodně hydroxylovou skupinu, alkoxykarbonyloxylovou skupinu,

obsahující 1 až 6 nebo 8 až 18 atomů uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 1 až 20 atomů uhlíku, karboxy-substituovanou alkanoyloxylovou skupinu, obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v alkanoylové části, karbamoyloxylovou skupinu nebo mono- nebo di-alkylkarbamoyloxylovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku, výhodněji hydroxylovou skupinu, alkoxykarbonyloxylovou skupinu, obsahující 1 až 4 nebo 8 až 18 atomů uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 až 5 nebo 10 až 18 atomů uhlíku, karboxy-substituovanou alkanoyloxylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v alkanoylové části, karbamoyloxylovou skupinu nebo mono- nebo di-alkylkarbamoyloxylovou skupinu, ve které každá alkylová skupina obsahuje 1 nebo 2 atomy uhlíku. Výhodnější skupiny zahrnuté v substituentech α jsou hydroxylové, methoxykarbonyloxylové, ethoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové, decyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové, oktadecyloxykarbonyloxylové, acetoxylové, propionyloxylové, butyryloxylové, valeryloxylové, pivaloyloxylové, dekanoyloxylové, undekanoyloxylové, lauroyloxylové, myristoyloxylové, palmitoyloxylové, stearyloxylové, sukcinoyloxylové, glutaryloxylové, karbamoyloxylové, N-methylkarbamoyloxylové, N-ethylkarbamoyloxylové, N,N-dimethylkarbamoyloxylové a N,N-diethylkarbamoyloxylové skupiny. Ještě výhodnější skupiny jsou hydroxylové, ethoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové, acetoxylové, dekanoyloxylové, lauroyloxylové, palmitoyloxylové, stearyloxylové, sukcinoyloxylové, karbamoyloxylové a N,N-dimethylkarbamoyloxylové skupiny a nejvýhodnější jsou hydroxylové, oktyloxykarbonyloxylové, dekanoyloxylové, lauroyloxylové a palmitoyloxylové skupiny.

Substituent β , substituent na dusíkovém atomu heterocyklické skupiny představovaný R^1 , znamená výhodně alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jednou methylovou skupinou, methoxylovou skupinou, atomem fluoru nebo atomem chloru. Výhodnější skupiny zahrnuté v substituentech β jsou methylové, ethylové a fenylové skupiny, nejvýhodnější je methylová skupina.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny vzorce I, ve kterých R^1 znamená heterocyklickou skupinu obsahující atom dusíku v kruhu. Specifické příklady pěti- nebo šestičlenných nasycených heterocyklických skupin, které mohou být představovány R^1 zahrnují následující skupiny. Zde "?" znamená, že následný substituent může být v kterékoliv volné poloze. Takové skupiny zahrnují hydroxypyrrolidinylové, methoxykarbonyloxypyrrolidinylové, ethoxykarbonyloxypyrrolidinylové, propoxykarbonyloxypyrrolidinylové, isopropoxykarbonyloxypyrrolidinylové, butoxykarbonyloxypyrrolidinylové, terc.butoxykarbonyloxypyrrolidinylové, pentyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, hexyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, oktyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, nonyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, decyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, undecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, dodecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, tridecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, pentadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, hexadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, heptadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, oktaedecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, formyloxypyrrolidinylové, acetoxypyrrolidinylové, propionyloxypyrrolidinylové, butyryloxypyrrolidinylové, valeryloxypyrrolidinylové, pivaloyloxypyrrolidinylové, hexanoyloxypyrrolidinylové, 3,3-dimethylbutyryloxypyrrolidinylové, heptanoyloxypyrrolidinylové, oktanoyloxypyrrolidinylové, nonanoyloxypyrrolidinylové, dekanoyloxypyrrolidinylové, undekanoyloxypyrrolidinylové, lauroyloxypyrrolidinylové,

myristoyloxypyrrolidinylové, palmitoyloxypyrrolidinylové,
stearyloxypyrrolidinylové, ikosanoyloxypyrrolidinylové,
dokosanoyloxypyrrolidinylové, sukcinylloxypyrrolidinylové,
glutarylloxypyrrolidinylové, adipoyloxypyrrolidinylové,
pimeloyloxypyrrolidinylové, karbamoyloxypyrrolidinylové,
N-methylkarbamoyloxypyrrolidinylové, N-ethylkarbamoyloxy-
pyrrolidinylové, N,N-dimethylkarbamoyloxypyrrolidinylové,
N,N-diethylkarbamoyloxypyrrolidinylové, N-methyl-N-ethyl-
karbamoyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-hydroxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-methoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-ethoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-propoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-isopropoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-butoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-terc.butoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-pentyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-hexyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-heptyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-oktyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-nonyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-decyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-undecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-dodecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-tridecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-pentadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-hexadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-heptadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-oktadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-formyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-acetoxy-
pyrrolidinylové, 1-methyl-?-propionyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-butyryloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-valeryloxy-
pyrrolidinylové, 1-methyl-?-pivaloyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-hexanoyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-(3,3-
dimethylbutyryloxy)pyrrolidinylové, 1-methyl-?-heptanoyloxy-
pyrrolidinylové, 1-methyl-?-oktanoyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-nonanoyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-dekanoyl-

oxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-undekanoyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-lauryloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-myristoyloxy-
pyrrolidinylové, 1-methyl-?-palmitoyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-stearoyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-ikosanoyl-
oxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-dokosanoyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-sukcinyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-glutaryl-
oxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-adipoyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-pimeloyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-karbamoyl-
oxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-(N-methylkarbamoyloxy)pyrro-
lidinylové, 1-methyl-?-(N-ethylkarbamoyloxy)pyrrolidinylové,
1-methyl-?-(N,N-dimethylkarbamoyloxy)pyrrolidinylové,
1-methyl-?-(N,N-diethylkarbamoyloxy)pyrrolidinylové,
1-methyl-?-(N-methyl-N-ethylkarbamoyloxy)pyrrolidinylové,
1-ethyl-?-hydroxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-methoxykarbonyl-
oxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-ethoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-propoxykarbonyloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-iso-
propoxykarbonyloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-butoxykarbonyl-
oxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-terc.butoxykarbonyloxypyrroli-
dinylové, 1-ethyl-?-pentyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-hexyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-heptyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-oktyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-nonyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-decyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-hexadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-oktadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-acetoxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-propionyloxy-
pyrrolidinylové, 1-ethyl-?-butyryloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-valeryloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-pivaloyloxy-
pyrrolidinylové, 1-ethyl-?-oktanoyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-nonanoyloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-dekanoyloxy-
pyrrolidinylové, 1-ethyl-?-undekanoyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-lauroyloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-myristoyloxy-
pyrrolidinylové, 1-ethyl-?-palmitoyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-stearoyloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-sukcinyloxy-
pyrrolidinylové, 1-ethyl-?-glutaryloxypyrrolidinylové,

1-ethyl-?-adipoyloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-pimeloyloxy-
pyrrolidinylové, 1-ethyl-?-karbamoyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-(N-methylkarbamoyloxy)pyrrolidinylové,
1-ethyl-?-(N,N-dimethylkarbamoyloxy)pyrrolidinylové,
hydroxypiperidylové, methoxykarbonyloxypiperidylové,
ethoxykarbonyloxypiperidylové, isopropoxykarbonyloxy-
piperidylové, terc.butoxykarbonyloxypiperidylové,
oktyloxykarbonyloxypiperidylové, nonyloxykarbonyloxypipe-
ridylové, decyloxykarbonyloxypiperidylové, hexadecyloxy-
karbonyloxypiperidylové, oktađecyloxykarbonyloxypiperidylové,
acetoxypiperidylové, propionyloxypiperidylové,
butyryloxypiperidylové, valeryloxypiperidylové,
pivaloyloxypiperidylové, dekanoyloxypiperidylové,
lauroyloxypiperidylové, myristoyloxypiperidylové,
palmitoyloxypiperidylové, stearoyloxypiperidylové,
sukcinyloxypiperidylové, glutaryloxypiperidylové,
karbamoyloxypiperidylové, N-methylkarbamoyloxypiperidylové,
N-ethylkarbamoyloxypiperidylové, N-ethylkarbamoyloxypiperi-
dylové, N,N-dimethylkarbamoyloxypiperidylové,
1-methyl-?-hydroxypiperidylové, 1-methyl-?-methoxykarbonyl-
oxypiperidylové, 1-methyl-?-ethoxykarbonyloxypiperidylové,
1-methyl-?-isopropoxykarbonyloxypiperidylové,
1-methyl-?-terc.butoxykarbonyloxypiperidylové,
1-methyl-?-oktyloxykarbonyloxypiperidylové,
1-methyl-?-nonyloxykarbonyloxypiperidylové,
1-methyl-?-decyloxykarbonyloxypiperidylové,
1-methyl-?-hexadecyloxykarbonyloxypiperidylové,
1-methyl-?-oktađecyloxykarbonyloxypiperidylové,
1-methyl-?-acetoxypiperidylové, 1-methyl-?-propionyloxy-
piperidylové, 1-methyl-?-butyryloxypiperidylové,
1-methyl-?-valeryloxypiperidylové, 1-methyl-?-pivaloyloxy-
piperidylové, 1-methyl-?-dekanoyloxypiperidylové,
1-methyl-?-lauroyloxypiperidylové, 1-methyl-?-myristoyloxy-
piperidylové, 1-methyl-?-palmitoyloxypiperidylové,
1-methyl-?-stearoyloxypiperidylové, 1-methyl-?-sukcinyloxy-
piperidylové, 1-methyl-?-glutaryloxypiperidylové,

1-methyl-?-karbamoyloxypiperidylové, 1-methyl-?-(N-methyl-karbamoyloxy)piperidylové, 1-methyl-?-(N-ethylkarbamoyloxy)-piperidylové, 1-methyl-?-(N,N-dimethylkarbamoyloxy)piperidylové, 1-ethyl-?-hydroxypiperidylové, 1-ethyl-?-ethoxykarbonyloxy-piperidylové, 1-ethyl-?-isopropoxykarbonyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-terc.butoxykarbonyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-oktyloxykarbonyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-nonyloxykarbonyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-decyloxykarbonyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-hexadecyloxykarbonyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-oktadecyloxykarbonyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-acetoxypiperidylové, 1-ethyl-?-propionyloxy-piperidylové, 1-ethyl-?-butyryloxypiperidylové, 1-ethyl-?-valeryloxypiperidylové, 1-ethyl-?-pivaloyloxy-piperidylové, 1-ethyl-?-dekanoyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-lauroyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-myristoyloxy-piperidylové, 1-ethyl-?-palmitoyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-stearoyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-akryloyloxy-piperidylové, 1-ethyl-?-sukcinyloxypiperidylové a 1-ethyl-?-glutaryloxypiperidylové skupiny.

Z těchto skupin jsou výhodné hydroxypyrrolidinylové, methoxykarbonyloxypyrrolidinylové, ethoxykarbonyloxypyrro-lidinylové, isopropoxykarbonyloxypyrrolidinylové, terc.butoxykarbonyloxypyrrolidinylové, oktyloxykarbonyloxy-pyrrolidinylové, nonyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, decyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, hexadecyloxykarbonyloxy-pyrrolidinylové, oktadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové, acetoxypyrrolidinylové, propionyloxypyrrolidinylové, valeryloxypyrrolidinylové, pivaloyloxypyrrolidinylové, dekanoyloxypyrrolidinylové, undekanoyloxypyrrolidinylové, lauroyloxypyrrolidinylové, myristoyloxypyrrolidinylové, palmitoyloxypyrrolidinylové, stearyloxypyrrolidinylové, sukcinyloxypyrrolidinylové, glutaryloxypyrrolidinylové, karbamoyloxypyrrolidinylové, N-methylkarbamoyloxypyrro-lidinylové, N,N-dimethylkarbamoyloxypyrrolidinylové,

1-methyl-?-hydroxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-methoxy-
karbonyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-ethoxykarbonyloxy-
pyrrolidinylové, 1-methyl-?-isopropoxykarbonyloxypyrroli-
dinylové, 1-methyl-?-terc.butoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-oktyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-nonyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-decyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-hexadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-oktadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-acetoxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-propionyloxy-
pyrrolidinylové, 1-methyl-?-valeryloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-pivaloyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-dekanoyl-
oxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-undekanoyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-lauryloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-myristoyloxy-
pyrrolidinylové, 1-methyl-?-palmitoyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-stearoyloxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-sukciny-
loxypyrrolidinylové, 1-methyl-?-glutaryloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?-karbamoyloxypyrrolidinylové,
1-methyl-?- (N-methylkarbamoyloxy) pyrrolidinylové,
1-methyl-?- (N,N-dimethylkarbamoyloxy) pyrrolidinylové,
1-ethyl-?-hydroxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-methoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-ethoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-isopropoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-terc.butoxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-oktyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-nonyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-decyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-hexadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-oktadecyloxykarbonyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-acetoxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-propionyloxy-
pyrrolidinylové, 1-ethyl-?-valeryloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-pivaloyloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-lauroyloxy-
pyrrolidinylové, 1-ethyl-?-myristoyloxypyrrolidinylové,
1-ethyl-?-palmitoyloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-stearoyl-
oxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-sukcinyloxypyrrolidinylové,

1-ethyl-?-glutaryloxypyrrolidinylové, 1-ethyl-?-karbamoyl-
oxypyrrolidinylové, hydroxypiperidylové, methoxykarbonyl-
oxypiperidylové, ethoxykarbonylloxypiperidylové,
isopropoxykarbonylloxypiperidylové, terc.butoxykarbonyl-
oxypiperidylové, oktyloxykarbonylloxypiperidylové,
decyloxykarbonylloxypiperidylové, hexadecyloxykarbonyl-
oxypiperidylové, oktadecyloxykarbonylloxypiperidylové, acetox-
ypiperidylové, propionylloxypiperidylové, valerylloxypiperi-
dylové, pivaloyloxypiperidylové, dekanoyloxypiperidylové,
undekanoyloxypiperidylové, lauroylloxypiperidylové,
myristoyloxypiperidylové, palmitoyloxypiperidylové,
stearoyloxypiperidylové, sukcinylloxypiperidylové,
glutarylloxypiperidylové, karbamoyloxypiperidylové,
N-methylkarbamoyloxypiperidylové, N,N-dimethylkarbamoylox-
ypiperidylové, 1-methyl-?-hydroxypiperidylové,
1-methyl-?-methoxykarbonylloxypiperidylové,
1-methyl-?-ethoxykarbonylloxypiperidylové,
1-methyl-?-isopropoxykarbonylloxypiperidylové,
1-methyl-?-terc.butoxykarbonylloxypiperidylové,
1-methyl-?-oktyloxykarbonylloxypiperidylové,
1-methyl-?-decyloxykarbonylloxypiperidylové,
1-methyl-?-hexadecyloxykarbonylloxypiperidylové,
1-methyl-?-oktadecyloxykarbonylloxypiperidylové,
1-methyl-?-acetoxypiperidylové, 1-methyl-?-propionyl-
oxypiperidylové, 1-methyl-?-valerylloxypiperidylové,
1-methyl-?-pivaloyloxypiperidylové, 1-methyl-?-dekanoylox-
ypiperidylové, 1-methyl-?-undekanoyloxypiperidylové,
1-methyl-?-lauroylloxypiperidylové, 1-methyl-?-myristoylox-
ypiperidylové, 1-methyl-?-palmitoyloxypiperidylové,
1-methyl-?-stearoyloxypiperidylové, 1-methyl-?-sukcinyl-
oxypiperidylové, 1-methyl-?-glutarylloxypiperidylové,
1-methyl-?-karbamoyloxypiperidylové, 1-methyl-?-(N,N-
dimethylkarbamoyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-hydroxy-
piperidylové, 1-ethyl-?-methoxykarbonylloxypiperidylové,
1-ethyl-?-ethoxykarbonylloxypiperidylové,
1-ethyl-?-isopropoxykarbonylloxypiperidylové,

1-ethyl-?-terc.butoxykarbonyloxypiperidylové,
1-ethyl-?-oktyloxykarbonyloxypiperidylové,
1-ethyl-?-decyloxykarbonyloxypiperidylové,
1-ethyl-?-hexadecyloxykarbonyloxypiperidylové,
1-ethyl-?-oktadecyloxykarbonyloxypiperidylové,
1-ethyl-?-acetoxypiperidylové, 1-ethyl-?-propionyl-
oxypiperidylové, 1-ethyl-?-valeryloxypiperidylové,
1-ethyl-?-pivaloyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-dekanoyl-
oxypiperidylové, 1-ethyl-?-lauroyloxypiperidylové,
1-ethyl-?-myristoyloxypiperidylové, 1-ethyl-?-palmitoyl-
oxypiperidylové, 1-ethyl-?-stearoyloxypiperidylové,
1-ethyl-?-sukcinyloxypiperidylové a 1-ethyl-?-glutaryl-
oxypiperidylové skupiny a 1-ethyl-?-karbamoyloxy-
piperidylové skupiny.

Výhodnější skupiny jsou 4-hydroxy-2-pyrrolidinylové,
4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-isopropoxy-
karbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-terc.butoxy-karbonyloxy-2-
pyrrolidinylové, 4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
4-decyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-hexadecyloxy-
karbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-
pyrrolidinylové, 4-acetoxy-2-pyrrolidinylové, 4-propionyloxy-
2-pyrrolidinylové, 4-valeryloxy-2-pyrrolidinylové,
4-pivaloyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-dekanoyloxy-2-pyrro-
lidinylové, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-myristoyloxy-
2-pyrrolidinylové, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové,
4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-sukcinyloxy-2-pyrroli-
dinylové, 4-glutaryloxy-2-pyrrolidinylové, 4-karbamoyloxy-2-
pyrrolidinylové, 4-(N-methylkarbamoyloxy)-2-pyrrolidinylové,
4-(N,N-dimethylkarbamoyloxy)-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-
hydroxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-
pyrrolidinylové, 1-methyl-4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrroli-
dinylové, 1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-methyl-4-decyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,

1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-methyl-4-acetoxoy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-propionyloxy-
2-pyrrolidinylové, 1-methyl-valeryloxy-2-pyrrolidinylové,
1-methyl-4-pivaloyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-deka-
noyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrroli-
dinylové, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-
stearoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-sukcinyloxy-2-
pyrrolidinylové, 1-methyl-4-glutaryloxy-2-pyrrolidinylové,
1-methyl-4-karbamoyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-methyl-4-(N-methylkarbamoyloxy)-2-pyrrolidinylové,
1-methyl-4-(N,N-dimethylkarbamoyloxy)-2-pyrrolidinylové,
1-ethyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylové,
1-ethyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-ethyl-4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-ethyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-ethyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-ethyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-ethyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-ethyl-4-acetoxoy-2-pyrrolidinylové, 1-ethyl-4-dekanoyloxy-2-
pyrrolidinylové, 1-ethyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylové,
1-ethyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-ethyl-4-palmi-
toyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-ethyl-4-stearoyloxy-2-pyrro-
lidinylové, 1-ethyl-4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylové,
4-hydroxy-2-piperidylové a 1-methyl-4-hydroxy-2-piperidylové
skupiny.

Ještě výhodnější skupiny jsou 4-hydroxy-2-pyrrolidinylové,
4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-isopropoxykarbonyloxy-
2-pyrrolidinylové, 4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové,
4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-hexadecyloxykarbo-
nyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrro-
lidinylové, 4-acetoxoy-2-pyrrolidinylové, 4-pivaloyloxy-2-
pyrrolidinylové, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-lauroyloxy-
2-pyrrolidinylové, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové,
4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-stearoyloxy-2-pyrroli-

dinylové, 4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-karbamoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-(N,N-dimethylkarbamoyloxy)-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-acetoxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-pivaloyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-karbamoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-(N,N-dimethylkarbamoyloxy)-2-pyrrolidinylové skupiny.

Ještě mnohem výhodnější skupiny jsou 4-hydroxy-2-pyrrolidinylové, 4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-acetoxy-2-pyrrolidinylové, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-acetoxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylové,

1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylové a 1-methyl-4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylové skupiny.

Dokonce ještě mnohem výhodnější skupiny jsou 4-hydroxy-2-pyrrolidinylové, 4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové a 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylové skupiny.

Nejvýhodnější skupiny jsou 4-hydroxy-2-pyrrolidinylové, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylové, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylové a 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylové skupiny.

Jestliže R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, jedná se výhodně o substituovanou 2-pyrrolidinylovou skupinu, výhodněji o 4-hydroxy-1-methyl-2-pyrrolidinylovou skupinu

nebo 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu nebo skupinu, ve které je hydroxyskupina esterifikována.

Jestliže sloučenina podle vynálezu obsahuje bážickou skupinu ve své molekule, může tvořit kyselé adiční soli. Příklady takových adičních solí zahrnují: soli s minerálními kyselinami, zejména hydrohalogenovými kyselinami (jako je kyselina fluorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková nebo kyselina chlorovodíková), kyselinou chloristou, kyselinou uhličitou, kyselinou sírovou nebo kyselinou fosforečnou; soli s nižšími alkylsulfonovými kyselinami, jako je kyselina methansulfonová, kyselina trifluormethansulfonová nebo kyselina ethansulfonová; soli s arylsulfonovými kyselinami, jako je kyselina benzensulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová, soli s organickými karboxylovými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina mravenčí, kyselina vinná, kyselina šťávelová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina jantarová, kyselina benzoová, kyselina mandlová, kyselina askorbová, kyselina mléčná, kyselina glukonová nebo kyselina citronová; a soli s aminokyselinami, jako je kyselina glutamová nebo kyselina aspartová.

Dále, jestliže sloučenina podle vynálezu obsahuje volnou karboxylovou skupinu, může tvořit ester. Neplatí žádné zvláštní omezení na povahu esteru s tím, že pokud má být použit v terapii, má být farmaceuticky přijatelný a nemá být méně aktivní (nebo neočekávaně méně aktivní) než volná kyselina a nemá být více toxický (nebo neočekávaně více toxický) než volná kyselina. Příklady esterových skupin zahrnují:

alkylové skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku, výhodněji 1 až 6 atomů uhlíku, jak jsou doloženy shora a vyšší alkylové skupiny jak jsou známy ve stavu techniky, jako jsou heptylové, oktylové, nonylové, decylové, dodecylové,

tridecylové, pentadecylové, okta-decylové, nonadecylové a ikosylové skupiny, výhodněji alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nejvýhodněji methylové a ethylové skupiny,

cykloalkylové skupiny obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, například cyklopropylové, cyklobutylové, cyklopentylové, cyklohexylové a cykloheptylové skupiny,

aralkylové skupiny, ve kterých aralkylová část obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku a arylová část je karbocyklická aromatická skupina obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, která může být substituovaná nebo je nesubstituovaná a pokud je substituovaná obsahuje alespoň jeden substituent definovaný a doložený shora, ačkoliv nesubstituované skupiny jsou výhodné; příklady takových aralkylových skupin zahrnují benzylové, fenetylové, 1-fenylethylové, 3-fenylpropylové, 2-fenylpropylové, 1-naftylmethylové, 2-naftylmethylové, 2-(1-naftyl)ethylové, 2-(2-naftyl)ethylové, benzhydrylové (tj. difenylmethylové), trifenylmethylové, bis(o-nitrofenyl)methylové, 9-anthrylmethylové, 2,4,6-trimethylbenzylové, 4-brombenzylové, 2-nitrobenzylové, 4-nitrobenzylové, 3-nitrobenzylové, 4-methoxybenzylové a piperonylové skupiny,

alkenylové skupiny obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, jako jsou vinylové, allylové, 2-methylallylové, 1-propenylové, isopropenylové, 1-butenylové, 2-butenylové, 3-butenylové, 1-pentenylové, 2-pentenylové, 3-pentenylové, 4-pentenylové, 1-hexenylové, 2-hexenylové, 3-hexenylové, 4-hexenylové a 5-hexenylové skupiny, ze kterých jsou výhodné vinylové, allylové, 2-methylallylové, 1-propenylové, isopropenylové a butenylové skupiny, nejvýhodnější jsou allylové a 2-methylallylové skupiny,

halogenované alkylové skupiny obsahující 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, ve kterých alkylová část je jak je

definováno a doloženo ve vztahu k alkylovým skupinám shora a atom halogenu je chlor, fluor, brom nebo jod, jako jsou 2,2,2-trichlorethylové, 2-halogenethylové (například 2-chlorethylové, 2-fluorethylové, 2-bromethylové nebo 2-jodethylové skupiny), 2,2-dibromethylové a 2,2,2-tribromethylové skupiny,

substituované silylalkylové skupiny, ve kterých alkylová část je jak je definováno a doloženo shora a silylové skupiny obsahují až 3 substituenty vybrané z alkylových skupin obsahujících 1 až 6 atomů uhlíku a fenylových skupin, které jsou nesubstituované nebo mají alespoň jeden substituent vybraný ze substituentů definovaných a doložených shora, například 2-trimethylsilylethylové skupiny,

fenylové skupiny, ve kterých je fenylová skupina nesubstituovaná nebo je substituovaná, výhodně alespoň jednou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo acylaminoskupinou, například fenylové, tolylové a benzamidofenylové skupiny,

fenacylové skupiny, které mohou být nesubstituované nebo mají alespoň jeden ze substituentů definovaných a doložených shora, například samotná fenacylová skupina nebo p-bromfenacylová skupina,

cyklické a acyklické terpenylové skupiny, například geranylové, nerylové, linalylové, fytylové, menthylové (zejména m- a p-menthylové), thujylové, karylové, pinanylové, bornylové, norkarylové, norpinanylové, norbornylové, menthenylové, kamfenylové a norbornenylové skupiny,

alkoxymethylové skupiny, ve kterých alkoxylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a může být samotná substituovaná jednou nesubstituovanou alkoxylovou skupinou, jako jsou methoxymethylové, ethoxymethylové,

propoxymethylové, isopropoxymethylové, butoxymethylové a methoxyethoxymethylové skupiny,

alifatické acyloxyalkylové skupiny, ve kterých acylová skupina je výhodně alkanoylová skupina a je výhodněji alkanoylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou acetoxymethylové, propionyloxymethylové, butyryloxymethylové, isobutyryloxymethylové, pivaloyloxymethylové, 1-pivaloyloxyethylové, 1-acetoxyethylové, 1-isobutyryloxyethylové, 1-pivaloyloxypropylové, 2-methyl-1-pivaloyloxypropylové, 2-pivaloyloxypropylové, 1-isobutyryloxyethylové, 1-isobutyryloxypropylové, 1-acetoxypropylové, 1-acetoxy-2-methylpropylové, 1-propionyloxyethylové, 1-propionyloxypropylové, 2-acetoxypropylové a 1-butyryloxyethylové skupiny,

cykloalkyl-substituované alifatické acyloxyalkylové skupiny, ve kterých acylová skupina je výhodně alkanoylová skupina a výhodněji alkanoylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylový substituent obsahuje 3 až 7 atomů uhlíku a alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou (cyklohexylacetoxy)methylové, 1-(cyklohexylacetoxy)ethylové, 1-(cyklohexylacetoxy)propylové, 2-methyl-1-(cyklohexylacetoxy)propylové, (cyklopentylacetoxy)methylové, 1-(cyklopentylacetoxy)ethylové, 1-(cyklopentylacetoxy)propylové a 2-methyl-1-(cyklopentylacetoxy)propylové skupiny,

alkoxykarbonyloxyalkylové skupiny, zejména 1-(alkoxykarbonyloxy)ethylové skupiny, ve kterých alkoxylová část obsahuje 1 až 10, výhodně 1 až 6, výhodněji 1 až 4 atomy uhlíku a alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou 1-methoxykarbonyloxyethylové, 1-ethoxykarbonyloxyethylové, 1-propoxykarbonyloxyethylové, 1-isopropoxykarbonyloxyethylové, 1-butoxykarbonyloxyethylové,

1-isobutoxykarbonyloxyethylové, 1-sek.butoxykarbonyloxyethylové, 1-terc.butoxykarbonyloxyethylové, 1-(1-ethylpropoxykarbonyloxy)ethylové a 1-(1,1-dipropylbutoxykarbonyloxy)ethylové skupiny a jiné alkoxykarbonyl alkoxykarbonylalkylové skupiny, ve kterých jak alkoxylové, tak alkylové skupiny obsahují 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, jako jsou 2-methyl-1-(isopropoxykarbonyloxy)propylové, 2-(isopropoxykarbonyloxy)propylové, isopropoxykarbonyloxy-methylové, terc.butoxykarbonyloxymethylové, methoxykarbonyloxymethylové a ethoxykarbonyloxymethylové skupiny,

cykloalkylkarbonyloxyalkylové a cykloalkyloxykarbonyloxyalkylové skupiny, ve kterých cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 10, výhodně 3 až 7 atomů uhlíku a je monocyklická nebo polycyklická a je případně substituovaná alespoň jednou (a výhodně pouze jednou) alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku (například jsou vybrány z alkylových skupin doložených shora) a alkylová část obsahuje 1 až 6, výhodněji 1 až 4 atomy uhlíku), například jsou vybrány z alkylových skupin doložených shora) a nejvýhodněji znamená methylové, ethylové nebo propylové skupiny, například 1-methylcyklohexylkarbonyloxymethylové, 1-methylcyklohexyloxykarbonyloxymethylové, cyklopentyloxykarbonyloxymethylové, cyklopentylkarbonyloxymethylové, 1-cyklohexyloxykarbonyloxyethylové, 1-cyklohexylkarbonyloxyethylové, 1-cyklopentyloxykarbonyloxyethylové, 1-cyklopentylkarbonyloxyethylové, 1-cykloheptyloxykarbonyloxyethylové, 1-cykloheptylkarbonyloxyethylové, 1-methylcyklopentylkarbonyloxy-methylové, 1-methylcyklopentyloxykarbonyloxymethylové, 2-methyl-1-(1-methylcyklohexylkarbonyloxy)propylové, 1-(1-methylcyklohexylkarbonyloxy)propylové, 2-(1-methylcyklohexylkarbonyloxy)propylové, 1-(cyklohexylkarbonyloxy)-propylové, 2-(cyklohexylkarbonyloxy)propylové, 2-methyl-1-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)propylové, 1-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)propylové, 2-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)propylové, 1-(cyklopentylkarbonyloxy)propylové,

2-(cyklopentylkarbonyloxy)propylové, 1-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)ethylové, 1-(1-methylcyklopentylkarbonyloxy)propylové, adamantyloxykarbonyloxymethylové, adamantylkarbonyloxymethylové, 1-adamantyloxykarbonyloxyethylové a 1-adamantylkarbonyloxyethylové skupiny,

cykloalkylalkoxykarbonyloxyalkylové skupiny, ve kterých alkoxylová skupina obsahuje jeden cykloalkylový substituent a cykloalkylový substituent obsahuje 3 až 10, výhodně 3 až 7 atomů uhlíku a je monocyklický nebo polycyklický, jako jsou například cyklopropylmethoxykarbonyloxymethylové, cyklobutylmethoxykarbonyloxymethylové, cyklopentylmethoxykarbonyloxymethylové, cyklohexylmethoxykarbonyloxymethylové, 1-(cyklopropylmethoxykarbonyloxy)ethylové, 1-(cyklobutylmethoxykarbonyloxy)ethylové, 1-(cyklopentylmethoxykarbonyloxy)ethylové a 1-(cyklohexylmethoxykarbonyloxy)ethylové skupiny,

terpenylkarbonyloxyalkylové a terpenyloxykarbonyloxyalkylové skupiny, ve kterých má terpenylová skupina význam doložený shora a výhodně znamená cyklickou terpenylovou skupinu, například 1-(menthyloxykarbonyloxy)ethylové, 1-(menthylkarbonyloxy)ethylové, menthyloxykarbonyloxyoxymethylové, menthylkarbonyloxymethylové, 1-(3-pinanyloxykarbonyloxy)ethylové, 1-(3-pinanylkarbonyloxy)ethylové, 3-pinanyloxykarbonyloxymethylové a 3-pinanylkarbonyloxymethylové skupiny,

5-alkyl nebo 5-fenyl [které mohou být substituovány alespoň jedním ze substituentů definovaných a doložených shora] (2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)alkylové skupiny, ve kterých každá alkylová skupina (která může být stejná nebo různá) obsahuje 1 až 6, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku, například (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylové, (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylové, (5-isopropyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylové, (5-terc.butyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methylové a 1-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)ethylové skupiny a

jiné skupiny, zejména skupiny, které se snadno odstraní in vivo, jako jsou ftalidylové, indanylové a 2-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzodioxolen-4-yllové skupiny.

Sloučeniny podle vynálezu mohou existovat ve formě různých stereoizomerů, v závislosti na přítomnosti asymetrických atomů uhlíku. Vynález zahrnuje jak individuální izomery [výhodně (2R,4R) izomer] tak jejich směsi, včetně racemických směsí.

Sloučeniny podle vynálezu mohou zadržovat vodu po vystavení účinkům atmosféry a absorbují vodu nebo vznikají hydráty. Vynález zahrnuje takové hydráty, zejména hydráty některých solí sloučenin vzorce I.

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny vzorce I a jejich soli a estery, ve kterých:

(1) R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu, která je substituovaná na atomu uhlíku alespoň jedním ze substituentů α^1 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na atomu dusíku alespoň jedním ze substituentů β^1 ,

kde uvedené substituenty α^1 jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje hydroxylové skupiny, alkoxykarbonyloxylové skupiny obsahující 1 až 6 nebo 8 až 18 atomů uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylové skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku, karboxy-substituované alkanoyloxylové skupiny obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v alkanoylové části, karbamoyloxylové skupiny a mono- nebo di-alkylkarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené substituenty β_1 jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a fenylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo jsou substituované alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující methylové skupiny, methoxylové skupiny, atomy fluoru a atomy chloru.

(2) R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu nebo thiomorfolinylovou skupinu, která je substituovaná na atomu uhlíku alespoň jedním ze substituentů α^2 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na atomu dusíku alespoň jedním ze substituentů β^2 ,

kde uvedené substituenty α^2 jsou vybrány ze souboru zahrnující hydroxylové skupiny, alkoxykarbonyloxylové skupiny obsahující 1 až 4 nebo 8 až 18 atomů uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylové skupiny obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, alkanoyloxylové skupiny obsahující 10 až 18 atomů uhlíku, karboxy-substituované alkanoyloxylové skupiny obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v alkanoylové části, karbamoyloxylové skupiny a mono- nebo di- alkyلكarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené substituenty β^2 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

(3) R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu nebo thiomorfolinylovou skupinu, která je substituovaná na atomu uhlíku alespoň jedním ze substituentů α^3 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na atomu dusíku alespoň jedním ze substituentů β^3 ,

kde uvedené substituenty α^3 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje hydroxylové, methoxykarbonyloxylové, ethoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové, decyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové, oktadecyloxykarbonyloxylové, acetoxylové, propionyloxylové, butyryloxylové, valeryloxylové, pivaloyloxylové, dekanoyloxylové, undekanoyloxylové, lauroyloxylové, myristoyloxylové, palmitoyloxylové, stearyloxylové, sukcinoyloxylové, glutaryloxylové, karbamoyloxylové, N-methylkarbamoyloxylové, N-ethylkarbamoyloxylové a N,N-dimethylkarbamoyloxylové skupiny,

kde uvedené substituenty β^3 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové a ethylové skupiny.

(4) R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu která je substituovaná na atomu uhlíku alespoň jedním ze substituentů α^4 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na atomu dusíku alespoň jedním ze substituentů β^3 ,

kde uvedené substituenty α^4 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje hydroxylové, ethoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové, oktadecyloxykarbonyloxylové, dekanoyloxylové, lauroyloxylové, palmitoyloxylové, stearyloxylové, sukcinoyloxylové, karbamoyloxylové a N,N-dimethylkarbamoyloxylové skupiny,

kde uvedené substituenty β jsou definovány shora.

(5) R^1 znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou, 4-ethoxykarbonyl-

oxy-2-pyrrolidinylovou, 4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-terc.butoxy-karbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-acetoxy-2-pyrrolidinylovou, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-acetoxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou a 1-methyl-4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu.

(6) R¹ znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou, 4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-terc.butoxy-karbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-

lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou a 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu.

(7) R^1 znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou a 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu.

(8) R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu a R^{2c} znamená atom vodíku.

(9) R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu a R^{2c} znamená atom vodíku.

(10) R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu a R^{2c} znamená atom vodíku.

(11) R^{2a} znamená atom fluoru a R^{2a} a R^{2b} oba znamenají atom vodíku.

(12) R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogen-substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu

obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogen-substituovanou alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, karbamoylovou skupinu, mono nebo di-alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů $\mathcal{J}^1$ definované dále a R^{3d} znamená atom vodíku,

kde uvedené substituenty $\mathcal{J}^1$ jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové, ethylové, methoxylové a ethoxylové skupiny a atomy halogenu.

(13) R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku substituovanou atomem fluoru nebo chloru, allylovou skupinu, propargylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, chlormethoxylovou skupinu, 2-fluorethoxylovou skupinu, 2-chlorethoxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu, methylkarbamoylovou skupinu, dimethylkarbamoylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů $\mathcal{J}^2$ definované dále a R^{3d} znamená atom vodíku,

kde uvedené substituenty $\mathcal{J}^2$ jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové a methoxylové skupiny a atomy fluoru a chloru.

(14) R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, chlormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, 2-fluorethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a R^{3d} znamená atom vodíku.

(15) R^{3a} a R^{3b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo kyanoskupinu a R^{3c} a R^{3d} oba znamenají atomy vodíku.

(16) R^{3a} a R^{3b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methoxylovou skupinu nebo atom fluoru a R^{3c} a R^{3d} oba znamenají atomy vodíku.

(17) A znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

(18) A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu.

(19) A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu nebo ethylenovou skupinu.

(20) A znamená ethylenovou skupinu.

Ze sloučenin uvedených shora jsou výhodné ty sloučeniny, ve kterých R^1 má význam definovaný v kterémkoliv bodu (1) až (7), R^{2a} , R^{2b} a R^{2c} mají význam definovaný v kterémkoliv bodu (8) až (11), R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} a R^{3d} mají význam definovaný v kterémkoliv bodu (12) až (16) a A má význam definovaný

v kterémkoliv bodu (17) až (20).

Výhodnější sloučeniny jsou následující:

(21) Sloučeniny vzorce I a jejich soli a estery, ve kterých:

R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu, která je substituovaná na uhlíkovém atomu alespoň jedním ze substituentů α^1 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na dusíkovém atomu alespoň jedním substituentem β^1 , jak jsou definovány shora,

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogen-substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, karbamoylovou skupinu, mono- nebo di- alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů β^1 definované shora a R^{3d} znamená atom vodíku a

A znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu

obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

(22) Sloučeniny vzorce I a jejich soli a estery, ve kterých:

R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu nebo thiomorfolinylovou skupinu, která je substituovaná na uhlíkovém atomu alespoň jedním ze substituentů α^2 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na dusíkovém atomu alespoň jedním substituentem β^2 jak jsou definovány shora,

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogen-substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, karbamoylovou skupinu, mono- nebo di- alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů μ^1 definované shora a R^{3d} znamená atom vodíku a

A znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

(23) Sloučeniny vzorce I a jejich soli a estery, ve kterých:

R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu nebo thiomorfolinylovou skupinu, která je substituovaná na uhlíkovém atomu alespoň jedním ze substituentů α^3 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na dusíkovém atomu alespoň jedním substituentem β^3 jak jsou definovány shora,

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fluor- nebo chlor- substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, allylovou skupinu, propargylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, chlormethoxylovou skupinu, 2-fluormethoxylovou skupinu, 2-chlorethoxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu, methylkarbamoylovou skupinu, dimethylkarbamoylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů γ^2 definované shora a R^{3d} znamená atom vodíku a

A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu.

(24) Sloučeniny vzorce I a jejich soli a estery, ve kterých:

R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, nebo morfolinylovou skupinu která je substituovaná na uhlíkovém atomu alespoň jedním ze substituentů α^4 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na dusíkovém atomu alespoň jedním substituentem β^3 jak jsou definovány shora,

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, chlormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, 2-fluorethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, fenylovou skupinu a R^{3d} znamená atom vodíku a

A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu.

(25) Sloučeniny vzorce I a jejich soli a estery, ve kterých:

R^1 znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-terc.butoxy-karbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-acetoxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,

4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-acetox-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu nebo
1-methyl-4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu.

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo kyanoskupinu a R^{3c} a R^{3d} oba znamenají atom vodíku a

A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu nebo ethylenovou skupinu.

(26) Sloučeniny vzorce I a jejich soli a estery, ve kterých:

R^1 znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-terc.butoxy-karbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,

4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu a
1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu

R^{2a} znamená atom fluoru a R^{2b} a R^{2c} oba znamenají atom vodíku,

R^{3a} a R^{3b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, methoxyskupinu nebo atom fluoru a R^{3c} a R^{3d} oba znamenají atom vodíku a

A znamená ethylenovou skupinu.

(27) Sloučeniny vzorce I a jejich soli a estery, ve kterých:

R^1 znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,

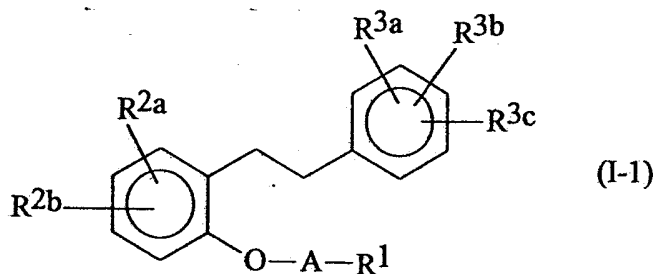
1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu nebo
1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,

R^{2a} znamená atom fluoru a R^{2b} a R^{2c} oba znamenají atom vodíku,

R^{3a} a R^{3b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý
znamená atom vodíku, methoxylovou skupinu nebo atom fluoru
a R^{3c} a R^{3d} oba znamenají atom vodíku a

A znamená ethylenovou skupinu.

Specifické příklady určitých sloučenin podle vynálezu
jsou sloučeniny obecného vzorce I-1:



Ve shora uvedeném vzorci jsou substituenty definované v
následující tabulce 1, kde se používají následující zkratky:

Ac: Acetyl
Adp: Adipoyl
Boc: terc.Butoxykarbonyl
Bu: Butyl
tBu: terc.Butyl
Bur: Butyryl
iBur: Isobutyryl
Bz: Benzyl
Dc: Decyl

Dec: Dekanoyl
Dod: Dodecyl
Et: Ethyl
Glu: Glutaryl
Hep: Heptanoyl
Hex: Hexanoyl
Hpd: Heptadecyl
Hxd: Hexadecyl
Lau: Lauroyl
Mal: Malonyl
Me: Methyl
Mor: Morfonyl
Myr: Myristoyl
Non: Nonanoyl
Oc: Oktyl
Ocd: Oktadecyl
Oct: Oktanoyl
Pal: Palmitoyl
Pnd: Pentadecyl
Ph: Fenyl
Pip: Piperidyl
Pir: Piperazinył
Piv: Pivaloyl
Pr: Propyl
iPr: Isopropyl
Prp: Propionyl
Pyr: Pyrrolidinył
Ste: Stearoyl
Suc: Sukcinył
Ttd: Tetradecyl
Trd: Tridecyl
Tmor: Thiomorfolinył
Und: Undecyl
Val: Valeryl

Tabulka 1

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
1	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
2	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
3	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
4	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
5	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
6	(1-EtOCO-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
7	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
8	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
9	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
10	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
11	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
12	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
13	(1-Me-4-OMex-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
14	(1-Me-4-OMep-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
15	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
16	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
17	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
18	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
19	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
20	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
21	(1-Me-4-OMal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
22	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
23	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
24	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
25	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
26	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
27	(1-Me-4-OCOOtBu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
28	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
29	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
30	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
31	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
32	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
33	(1-Me-4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
34	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
35	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
36	(1-Me-4-OCONHEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
37	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
38	(1-Me-4-OCONMeEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
39	(1-Me-4-OCOMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
40	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
41	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
42	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
43	(4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
44	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
45	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
46	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
47	(4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
48	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
49	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
50	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
51	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
52	(4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
53	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
54	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
55	(4-CONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
56	(4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
57	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
58	(1-Et-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
59	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
60	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
61	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
62	(1-iPr-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
63	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
64	(1-iPr-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
65	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
66	(1-Boc-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
67	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
68	(1-iPr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
69	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
70	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
71	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
72	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
73	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
74	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
75	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
76	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
77	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
78	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
79	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
80	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
81	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
82	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
83	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
84	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
85	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
86	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
87	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
88	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
89	(1-Me-4-OCOOHpd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
90	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
91	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
92	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
93	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
94	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
95	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
96	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
97	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
98	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
99	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
100	(4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
101	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
102	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
103	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
104	(4-ONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
105	(4-ONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
106	(4-ONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
107	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
108	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
109	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
110	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
111	(1- <i>i</i> Pr-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
112	(1- <i>i</i> Pr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
113	(1- <i>i</i> Pr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
114	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
115	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
116	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
117	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
118	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
119	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
120	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
121	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
122	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
123	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
124	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
125	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
126	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
127	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
128	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
129	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
130	(1-Me-4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
131	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
132	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
133	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
134	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
135	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
136	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
137	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
138	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
139	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
140	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
141	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
142	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
143	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
144	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
145	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
146	(1-Et-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
147	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
148	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
149	(1-iPr-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
150	(1-iPr-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
151	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
152	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
153	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
154	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
155	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
156	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
157	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
158	(1-Me-4-ONon-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
159	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
160	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
161	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
162	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
163	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
164	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
165	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
166	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
167	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
168	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
169	(1-Me-4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
170	(1-Me-4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
171	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
172	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
173	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
174	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
175	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
176	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
177	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
178	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
179	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
180	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
181	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
182	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
183	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
184	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
185	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
186	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
187	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
188	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
189	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
190	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
191	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
192	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
193	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
194	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
195	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
196	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
197	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
198	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
199	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
200	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
201	(1-Me-4-ONon-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
202	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
203	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
204	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
205	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
206	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
207	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
208	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
209	(1-Me-4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
210	(1-Me-4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
211	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
212	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
213	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
214	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
215	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
216	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Me
217	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Me
218	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Me
219	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Me
220	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Me
221	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Me
222	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Cl
223	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Cl
224	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Cl
225	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Cl
226	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Cl
227	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Cl
228	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Br
229	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Br
230	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Br

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
231	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Br
232	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Br
233	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Br
234	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	H
235	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	H
236	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	3-OMe
237	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	3-OMe
238	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	2-Cl, 4-F
239	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	3-Me, 4-F
240	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	H
241	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	H
242	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	3-OMe
243	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	3-OMe
244	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	4-F
245	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	4-F
246	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	H
247	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-Cl	H
248	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	H
249	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	H
250	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	3-OMe
251	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	3-OMe
252	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	4-F
253	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	4-F

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
254	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Br	H
255	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	H
256	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-Br	H
257	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	H
258	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3-OMe
259	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3-OMe
260	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	4-F
261	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3,4-diF
262	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3-OMe, 4-F
263	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe
264	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-OMe	H
265	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-OMe	H
266	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	H
267	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
268	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-OMe	H
269	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe, 4-F
270	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	3-OMe
271	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-OMe	3-OMe
272	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe
273	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	4-F
274	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	4-F
275	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3,4-diF
276	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe, 4-F

Tabulka 1 (pokračování)

Cpd. No.	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
277	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
278	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
279	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	H
280	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
281	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	H
282	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3-OMe
283	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Me	4-Br
284	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	H
285	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	H
286	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-Me	H
287	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	4-F
288	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	3-OMe
289	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3-OMe
290	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	4-Cl
291	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3,4-diF
292	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	3-OMe, 4-F
293	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3-OMe, 4-F
294	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	H
295	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	H
296	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
297	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-CN	H
298	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-CN	H
299	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-CN	H

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
300	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-CN	3-OMe
301	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-CN	4-F
302	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	3-OMe
303	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	H
304	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-NO ₂	H
305	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-NO ₂	H
306	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	H
307	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	4-F
308	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	3-OMe
309	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	3,4-diF
310	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-NO ₂	3-OMe, 4-F
311	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-NO ₂	H
312	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-NO ₂	4-F
313	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
314	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
315	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
316	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
317	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
318	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
319	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
320	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
321	(1-Me-4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
322	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
323	(1-Me-4-OCOMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
324	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
325	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
326	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
327	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
328	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
329	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
330	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
331	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
332	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
333	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
334	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
335	(1-Me-4-OHep-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
336	(1-Me-4-OOct-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
337	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
338	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
339	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
340	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
341	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
342	(1-Me-4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
343	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
344	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
345	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
346	(1-Me-4-OCONHEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
347	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
348	(1-Me-4-OCONMePr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
349	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
350	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
351	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
352	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
353	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
354	(4-OCOOPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
355	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
356	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
357	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
358	(4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
359	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
360	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
361	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
362	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
363	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
364	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
365	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
366	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
367	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
368	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
369	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
370	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
371	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
372	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
373	(4-ONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
374	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
375	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
376	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
377	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
378	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
379	(1-EtOCO-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
380	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
381	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
382	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
383	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
384	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
385	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
386	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
387	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
388	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
389	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
390	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
391	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
392	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
393	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
394	(1-Me-4-OMal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
395	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
396	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
397	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
398	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
399	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
400	(1-Me-4-OCOOBu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
401	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
402	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
403	(1-Me-4-OCOOUnd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
404	(1-Me-4-OCOOPnd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
405	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
406	(1-Me-4-OCOOHpd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
407	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
408	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
409	(1-Me-4-OCONHEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
410	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
411	(1-Me-4-OCONMeEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
412	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
413	(4-OiBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
414	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
415	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
416	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
417	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
418	(4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
419	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
420	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
421	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
422	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
423	(4-OCOOTrd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
424	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
425	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
426	(4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
427	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
428	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
429	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
430	(1-Pr-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
431	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
432	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,5-diF	H
433	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,6-diF	H
434	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
435	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
436	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5,6-diF	H
437	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
438	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
439	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
440	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
441	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
442	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
443	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
444	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,5-diF	H
445	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,6-diF	H
446	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
447	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
448	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	3,4-diF
449	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 6-OMe	H
450	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Me	H
451	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl, 4-F	3-OMe, 4-F
452	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	4-F
453	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-OMe, 4-F	3-OMe, 4-F
454	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 6-Cl	3-OMe
455	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	H
456	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	3-OMe
457	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	H
458	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	3-OMe
459	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	4-F
460	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	3,4-diF

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
461	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	H
462	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Me, 4-F	4-F
463	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	H
464	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triCl
465	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triF
466	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,5-triF
467	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	2,3,4-triF
468	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4-diCl, 5-F
469	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-di-F	2-Cl, 4,5-diF
470	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Br, 4,5-diOMe
471	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	5-Br, 3,4-diOMe
472	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4-diOMe, 3-Me
473	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4-diOMe, 5-OH
474	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2, 6-diOMe, 4-OH
475	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4,6-diOMe, 2-OH
476	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,5-diCl, 4-OH
477	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,5-diCl, 2-OH
478	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,5-diBr, 4-OH
479	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triF
480	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	2,4,6-triMe
481	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,3,4-triOMe
482	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triOMe
483	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triF

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
484	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triOMe
485	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	3,4,5-triF
486	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triF
487	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triF
488	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triCl
489	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	3-OCF ₃
490	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
491	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OCHF ₂
492	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	4-CF ₃
493	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-CN
494	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OH
495	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
496	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	3-OCCl ₃
497	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-CCl ₃
498	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Ph
499	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-NO ₂
500	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	4-OAc
501	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCONH ₂
502	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
503	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	3-CCl ₃
504	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
505	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
506	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	4-CH ₂ CH=CH ₂

Tabulka 1 (pokračování)

Slouč. číslo	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
507	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	3-OCHF ₂
508	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Ph
509	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
510	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-CCl ₃
511	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
512	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHCl ₂
513	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-CH ₂ C≡CH
514	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	4-OCONMe ₂

Ze sloučenin uvedených shora, výhodné sloučeniny jsou sloučeniny č. 1, 2, 7, 8, 12, 17, 19, 22, 26, 28, 34, 37, 44, 46, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 203, 204, 224, 225, 226, 227, 230, 234, 236, 240, 246, 250, 252, 266, 267, 268, 284, 285, 286 a 359, přičemž sloučeniny č. 1, 7, 17, 19, 22, 28, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 204, 224, 226, 230, 234, 236, 240, 250, 252, 266, 267, 268, 284, 285, 286 a 359 jsou výhodnější.

Ještě výhodnější sloučeniny jsou sloučeniny č. 1, 7, 17, 19, 22, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 204, 226, 236 a 266.

Nejvýhodnější sloučeniny jsou sloučeniny č.:

1. 2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

7. 2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-pyrrolidin,

17. 2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin,

22. 2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin,

67. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

77. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin,

81. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin,

114. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

118. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidin,

125. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-1-methyl-4-palmitoyloxypyrrolidin,

126. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin,

152. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

154. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidin,

159. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin,

162. 2-{2-[4-{Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin,

196. 2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}-ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

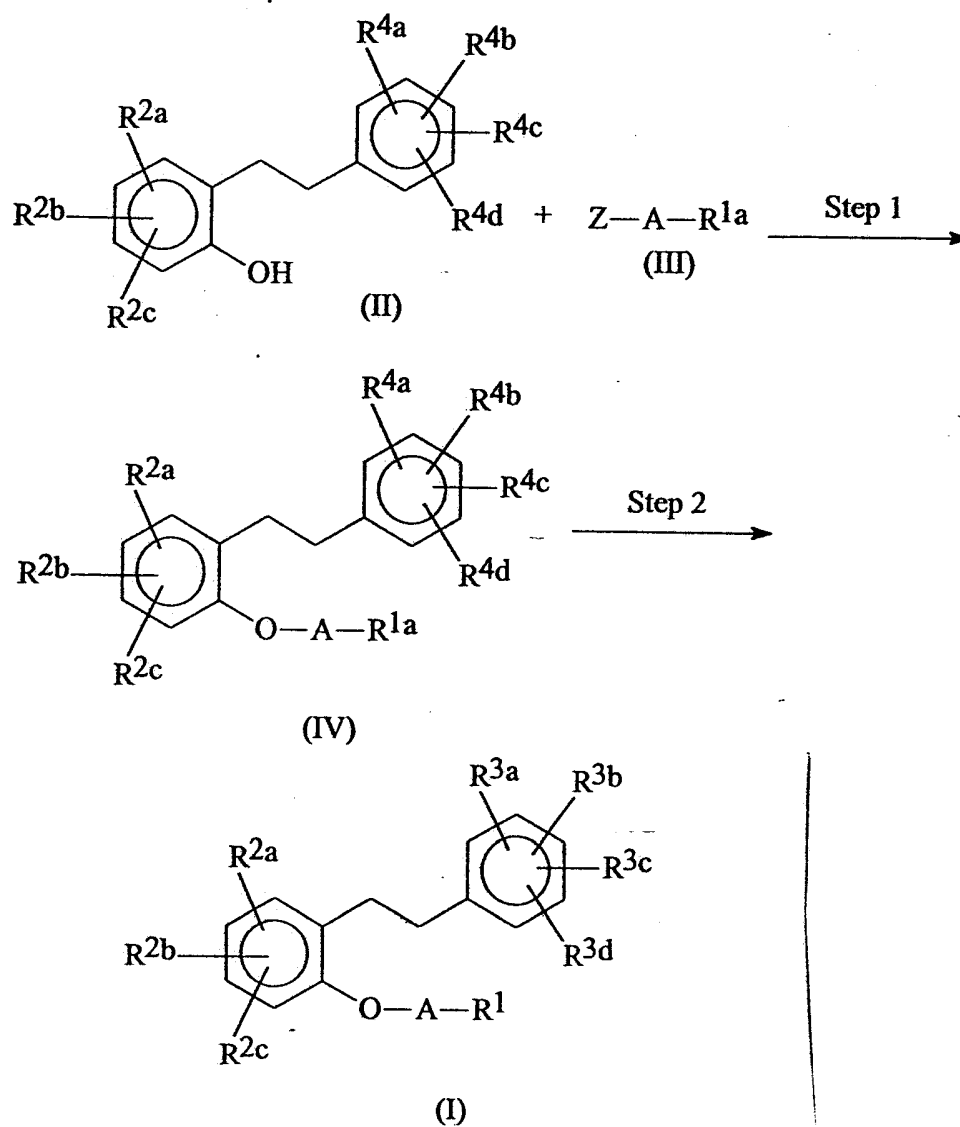
198. 2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}-ethyl]-4-hydroxypyrrolidin,

202. 2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}-ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin a

204. 2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}-ethyl]-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin

a jejich farmaceuticky použitelné soli.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit různými způsoby známými pro přípravu sloučenin tohoto typu. Například se mohou připravit podle postupu popsaném v EP 600 717 nebo způsobem uvedeným v následujícím reakčním schématu.



Ve shora uvedených vzorcích:

R¹, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d} a A mají význam uvedený shora,

R^{1a} znamená jakoukoliv skupinu představovanou R^1 , s tím, že jakýkoliv aktivní atom dusíku (například v heterocyklickém kruhu nebo v aminových, alkylaminových, karbamoyloxylových nebo alkylkarbamoylových skupinách, zahrnutých v substituentech α) nebo hydroxyskupina jsou chráněny, vyjma případů, kde substituent α znamená karboxy-substituovanou alkanoyloxylovou skupinu,

R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} a R^{4d} jsou jak je definováno pro R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} a R^{3d} , s tím, že jakákoliv hydroxylová skupina je chráněna a

Z znamená hydroxylovou skupinu, atom halogenu (výhodně atom chloru, bromu nebo jodu), alkansulfonyloxylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo arylsulfonyloxylovou skupinu ve které aryllová část je aromatický karbocyklický kruh, který obsahuje 6 až 10 atomů uhlíku a který je nesubstituován nebo je substituován alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru obsahující substituenty $\mathcal{J}$, definované a doložené shora.

Příklady hydroxy-chránících skupin pro skupiny zahrnuté v R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} zahrnují cyklické etherové skupiny (jako je tetrahydrofuranylová nebo tetrahydropyranylová skupina), methoxymethylovou skupinu, methoxymethoxymethylovou skupinu a arylmethylové skupiny a arylmethoxykarbonylové skupiny, ve kterých aryllová část obsahuje 6 až 10 kruhových atomů a je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny obsahující substituenty $\mathcal{J}$, definované a doložené shora. Z nich pokládáme za výhodné tetrahydropyranylové, methoxymethylové, benzylové, p-methoxybenzylové, p-brombenzylové, benzyloxykarbonylové, p-methoxybenzyloxykarbonylové a p-brombenzyloxykarbonylové

skupiny.

Příklady chránících skupin pro atom dusíku, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu a ostatní heterocyklické kruhy představované R^1 zahrnují alkoxykarbonylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části, alkanoylové skupiny obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, arylmethylové skupiny a arylmethoxykarbonylové skupiny, ve kterých arylová část obsahuje 6 až 10 atomů uhlíku a je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů obsahující substituenty Z definované a doložené shora. Z nich pokládáme za výhodné terc.butoxykarbonylové, acetylové, benzylové, p-methoxybenzylové, p-brombenzylové, benzyloxykarbonylové, p-methoxybenzyloxykarbonylové a p-brombenzyloxykarbonylové skupiny.

Stupeň 1 tohoto reakčního schematu zahrnuje výrobu sloučeniny vzorce IV uvedením do reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III.

V případě, že Z znamená atom halogenu, alkansulfonyloxylovou nebo arylsulfonyloxylovou skupinu, reakce se běžně provádí v rozpouštědle a v přítomnosti báze.

Není žádné určité omezení pokud jde o povahu určité báze, a jakákoliv báze běžně používaná v reakcích tohoto typu se může použít. Příklady takových bází zahrnují: uhličitany alkalických kovů, jako uhličitan sodný a uhličitan draselný, hydrogenuhličitany alkalických kovů, jako hydrogenuhličitan sodný a hydrogenuhličitan draselný, fluoridy alkalických kovů, jako fluorid sodný a fluorid draselný, hydridy alkalických kovů, jako hydrid sodný, hydrid draselný a hydrid litný, alkoxidy alkalických kovů, jako methoxid sodný, ethoxid sodný, terc.butoxid draselný a methoxid litný a organické aminy, jako pyridin, pikolin,

triethylamin, N-methylmorfolin a 4-dimethylaminopyridin. Z těchto se dává přednost uhličitánům alkalických kovů, fluoridům alkalických kovů, hydridům alkalických kovů a alkoxidům alkalických kovů.

Reakce se běžně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu rozpouštědla jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky, a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: uhlovodíky, jako hexan, benzen a toluen, halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid, chloroform a 1,2-dichlorethan, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako aceton a methylethylketon, nitrily, jako acetonitril, amidy, jako N,N-dimethylacetamid, dimethylformamid, N-methylpyrrolidon a triamid hexamethylfosforečný a sulfoxidy, jako dimethylsulfoxid nebo směs jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla, povaha výchozích sloučenin a povaha bází. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 °C do 100 °C, výhodněji od 10 °C do 80 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 30 minut do 48 hodin, výhodněji od 1 do 24 hodin.

V případě, že Z znamená hydroxylovou skupinu, reakce se provede v rozpouštědle v přítomnosti trifenyfosfinu a di(C₁-C₄ alkyl) azodikarboxylátu, dimethylazodikarboxylátu a

diethylazodikarboxylátu.

Reakce se běžně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu rozpouštědla jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky, a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují rozpouštědla uvedená shora, ze kterých jsou výhodné aromatické uhlovodíky, halogenované uhlovodíky nebo ethery.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla, povaha výchozích sloučenin a povaha bází. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodněji od $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 30 minut do 48 hodin, výhodněji od 1 do 24 hodin.

Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina vzorce IV získat z reakční směsi běžnými prostředky. Například, jestliže jsou přítomné nerozpustné materiály, odstraní se filtrací a rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Jinak se rozpouštědlo odstraní odpařením za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá voda a směs se extrahuje s vodou nemisitelným organickým rozpouštědlem, jako ethylacetátem, extrakt se suší sušícím činidlem jako je síran hořečnatý a potom se rozpouštědlo odstraní. Výsledný zbytek se, je-li to nezbytné, dále čistí běžnými způsoby, například rekrystalizací nebo sloupcovou chromatografií.

Stupeň 2 zahrnuje následující případné reakce, které se mohou provést v jakémkoliv vhodném pořadí:

reakce (a): odstranění ochranných skupin na hydroxylové skupině, která může být přítomna v R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} nebo R^{4d} ,

reakce (b): alkylace, acylace nebo karbamoylace hydroxylové skupiny tvořené v reakci (a),

reakce (c): odstranění chránicí skupiny na atomu dusíku, aminoskupině a ostatních, které jsou přítomné v R^{1a} ,

reakce (d): přeměna hydroxylové skupiny na aminoskupinu,

reakce (e): přeměna alkoxykarbonylové skupiny, která může být přítomná v R^{1a} na methylovou skupinu nebo alkanoylové skupiny, která může být přítomná v R^{1a} na alkylovou skupinu.

reakce (f): alkylace $=NH$ skupiny, která může být přítomná v R^{1a} a

reakce (g): přeměna kyanoskupiny na karbamoylovou skupinu.

Reakce (a):

V této reakci se odštěpuje ochranná skupina na hydroxylové skupině, která může být přítomna v R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} nebo R^{4d} . Povaha této reakce bude záviset na typu ochranné skupiny, ale zahrnuté reakce jsou dobře známy v oblasti organické syntetické chemie.

Například v případě, že ochranná skupina na hydroxylové skupině je arylmethylová nebo arylmethoxylová skupina, odštěpení se může uskutečnit reakcí chráněné sloučeniny s vodíkem (normálně pod tlakem 100 až 1000 kPa, výhodně pod

tlakem 100 až 300 kPa) v rozpouštědle, v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu užitého katalyzátoru, a jakýkoliv katalyzátor běžně používaný v reakcích tohoto typu se může použít. Příklady takových katalyzátorů zahrnují palladium na aktivním uhlí, Raneyův nikl, oxid platičitý, platinovou čern, rhodium na oxidu hlinitém a palladium na síranu barnatém.

Reakce se běžně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu rozpouštědla jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky, a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy, jako methanol, ethanol a isopropanol, ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, aromatické uhlovodíky, jako toluen, benzen a xylen, alifatické uhlovodíky, jako hexan a cyklohexan, estery, jako ethylacetát a butylacetát, alifatické kyseliny, jako kyselina octová a nebo směsi jakýchkoliv dvou nebo více těchto rozpouštědel s vodou.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla, povaha výchozích sloučenin a povaha bází. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 °C do 100 °C, výhodněji od 20 °C do 80 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 30 minut do 48 hodin, výhodněji od 1 do 24 hodin.

V případě, že ochranná skupina na hydroxylové skupině je methoxymethylová skupina nebo cyklická etherová skupina,

odštěpení se může provést reakcí chráněné sloučeniny s kyselinou. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu užití kyseliny, a jakákoliv kyselina běžně používaná v reakcích tohoto typu se může použít. Příklady takových kyseliny zahrnují: anorganické kyseliny, jako chlorovodík, kyselina dusičná, kyselina chlorovodíková a kyselina sírová, organické kyseliny, jako kyselina octová, kyselina trifluoroctová, kyselina methansulfonová a kyselina p-toluensulfonová, Lewisovy kyseliny, jako fluorid boritý, silně kyselé kationtoměničové pryskyřice, jako Dow X 50W (ochranná známka). Z těch se dává přednost anorganickým a organickým kyselinám, výhodné jsou kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina trifluoroctová.

Reakce se běžně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu rozpouštědla jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky, a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: uhlovodíky, jako hexan a benzen, halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform, estery, jako ethylacetát, ketony, jako aceton a methylethylketon, alkoholy, jako methanol a ethanol, ethery jako diethylether, tetrahydrofuran a dioxan nbo směs dvou nebo více těchto organických rozpouštědel s vodou. Z těch se dává přednost esterům, etherům nebo halogenovaným uhlovodíkům.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od -10 °C do 100 °C, výhodněji od -5 °C do 50 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek

a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 5 minut do 48 hodin, výhodněji od 30 minut do 10 hodin.

Jestliže je dvě nebo více chránících skupin zahrnuto v R^{1a} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} nebo R^{4d} , tyto skupiny se můžou odstranit selektivně vhodným výběrem chránících skupina vhodným výběrem reakčních podmínek.

Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat z reakční směsi běžnými prostředky. Například, jedna vhodná technika zahrnuje: neutralizaci reakční směsi, je-li to nezbytné, jestliže jsou přítomné nerozpustné materiály, odstraní se filtrací, přidání ve vodě nemisitelného rozpouštědla, jako ethylacetát, promytí vodou a odstranění rozpouštědla. Výsledný zbytek se, je-li to nezbytné, dále čistí běžnými způsoby, například rekrystalizací nebo sloupcovou chromatografií.

Reakce (b):

V této reakci se alkyluje, acyluje nebo karbamoyluje hydroxyskupina. Reakce se může provést za použití obecně známých metod v oblasti syntetické organické chemie. Obvykle se hydroxylová skupina nechá reagovat s alkylačním činidlem, acylačním činidlem nebo karbamoylačním činidlem.

Reakce se běžně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu rozpouštědla jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky, a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: aromatické uhlovodíky, jako benzen a toluen, halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform, estery, jako ethylacetát,

ethery jako tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako aceton a methylethylketon a amidy, jako N,N-dimethylacetamid.

Reakce se může provádět v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu určité báze, a jakákoliv báze běžně používaná v reakcích tohoto typu se může použít. Příklady takových bází zahrnují: organické terciární aminy, jako triethylamin, pyridin, diethylisopropylamin a 4-(N,N-dimethylamino)pyridin.

Příklady alkylačních činidel, acylačních činidel a karbamoylačních činidel, které se mohou použít zahrnují:

alkylhalogenidy obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako methyljodid, ethyljodid, propyljodid, butyljodid, pentyljodid a hexyljodid,

(C₁-C₆alkanoyloxy)-(C₁-C₆alkyl)halogenidy, jako formyloxymethylchlorid, acetoxymethylchlorid, acetoxymethyljodid, propionyloxymethyljodid, butyryloxymethyljodid, valeryloxymethyljodid, pivaloyloxymethylchlorid, pivaloyloxymethylbromid a pivaloyloxymethyljodid,

alkylhalogenkarbonáty obsahující 1 až 14 atomů uhlíku v alkylové části, jako methylchlorkarbonát, methylbromkarbonát, ethylchlorkarbonát, propylchlorkarbonát, isopropylchlorkarbonát, butylchlorkarbonát, terc.butylchlorkarbonát, pentylchlorkarbonát, hexylchlorkarbonát, heptylchlorkarbonát, oktylchlorkarbonát, nonylchlorkarbonát, decylchlorkarbonát, undecylchlorkarbonát, dodecylchlorkarbonát, tridecylchlorkarbonát a tetradecylchlorkarbonát,

aryl a aralkylhalogenkarbonáty obsahující 6 až 10 atomů

uhlíku v arylové části (která může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná alespoň jedním substituentem

$\mathcal{J}$ definovaným a doloženým shora), jako
fenylchlorkarbonát, methyلفenylchlorkarbonát,
fluorfenylchlorkarbonát, chlorfenylchlorkarbonát,
methoxyfenylchlorkarbonát a naftylchlorkarbonát,

alkanoyl a alkenoylhalogenidy obsahující 2 až 20 atomů
uhlíku, jako acetylchlorid, propionylchlorid,
butyrylchlorid, butyrylbromid, isobutyrylchlorid,
valerylchlorid, pivaloylchlorid, hexanoylchlorid,
3,3-dimethylbutyrylchlorid, heptanoylchlorid,
oktanoylchlorid, nonanoylchlorid, dekanoylchlorid,
lauroylchlorid, myristoylchlorid, palmitoylchlorid,
stearoylchlorid, ikosanoylchlorid, akryloylchlorid,
methakryloylchlorid, krotonoylchlorid a
linolenoylchlorid,

anhydridy alkanových a alkenových kyselin obsahující 2
až 20 atomů uhlíku, jako směsný anhydrid kyseliny
mravenčí a kyseliny octové, anhydrid kyseliny octové,
anhydrid kyseliny propionové, anhydrid kyseliny
butanové, anhydrid kyseliny valerové, anhydrid kyseliny
pivalové, anhydrid kyseliny hexanové, anhydrid kyseliny
heptanové, anhydrid kyseliny oktanové, anhydrid kyseliny
nonanové, anhydrid kyseliny dekanové, anhydrid kyseliny
laurové, anhydrid kyseliny myristové, anhydrid kyseliny
palmitové, anhydrid kyseliny akrylové, anhydrid kyseliny
methakrylové, anhydrid kyseliny krotonové a anhydrid
kyseliny linoleové,

halogenidy arylkarboxylových kyselin obsahujících 6 až
10 atomů uhlíku v arylové části (která může být
nesubstituovaná nebo může být substituovaná alespoň
jedním substituentem $\mathcal{J}$, definovaným a doloženým shora),
jako benzoylchlorid, benzoylbromid, benzoyljodid,

methylbenzoylchlorid, methoxybenzoylchlorid,
fluorbenzoylchlorid, chlorbenzoylchlorid a
naftoylchlorid,

anhydridy arylkarboxylových kyselin obsahujících 6 až
10 atomů uhlíku v arylové části (která může být
nesubstituovaná nebo může být substituovaná alespoň
jedním substituentem $\mathcal{J}$, definovaným a doloženým shora),
jako anhydrid kyseliny benzoové, anhydrid kyseliny
methylbenzoové, anhydrid kyseliny methoxybenzoové,
anhydrid kyseliny fluorbenzoové, anhydrid kyseliny
chlorbenzoové a anhydrid kyseliny naftoové,

anhydridy cyklických kyselin, jako anhydrid kyseliny
jantarové, anhydrid kyseliny glutarové, anhydrid
kyseliny adipové, anhydrid kyseliny pimelové a anhydrid
kyseliny suberové,

kyselina isokyanatá a alkylišokyanáty obsahující 1 až 6
atomů uhlíku v alkylové části, jako methylisokyanát,
ethylisokyanát, propylisokyanát, butylisokyanát,
pentylišokyanát a hexylisokyanát,

aryl a aralkylisokyanáty obsahující 6 až 10 atomů uhlíku
v arylové části (která může být nesubstituovaná nebo
může být substituovaná alespoň jedním substituentem $\mathcal{J}$,
definovaným a doloženým shora), jako fenylisokyanát,
methyلفenylisokyanát, methoxyfenylisokyanát,
fluorfenylisokyanát, chlorfenylisokyanát a
naftylisokyanát a

di-(C₁-C₆alkyl)karbamoylhalogenidy, jako
N,N-dimethylkarbamoylchlorid,
N-ethyl-N-methylkarbamoylchlorid,
N,N-diethylkarbamoylchlorid,
N,N-dipropylkarbamoylchlorid,

N-isopropyl-N-methylkarbamoylchlorid,
N,N-dibutylkarbamoylchlorid,
N,N-dipentylkarbamoylchlorid a
N,N-dihexylkarbamoylchlorid.

Reakce při které se acyluje hydroxylová skupina se může provádět reakcí odpovídající hydroxylové sloučeniny s karboxylovou kyselinou. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu určité karboxylové kyseliny, a výběr bude záviset na acylové skupině, která má být zavedena. Příklady takových kyselin zahrnují: alifatické karboxylové kyseliny obsahující 2 až 20 atomů uhlíku, které mohou být alkanové nebo alkenové kyseliny, jako kyselina octová, kyselina propionová, kyselina butanová, kyselina valerová, kyselina hexanová, kyselina 3,3-dimethylbutanová, kyselina heptanová, kyselina oktanová, kyselina nonanová, kyselina dekanová, kyselina laurová, kyselina myristová, kyselina palmitová, kyselina stearová, kyselina ikosanová, kyselina akrylová, kyselina methakrylová, kyselina krotonová a kyselina linoleová, monoalkylestery dikarboxylových kyselin, jako terc.butylmalonát, terc.butylsukcinát, terc.butylglutarát, terc.butyladipát, terc.butylpimelát a terc.butylsuberát a arylkarboxylové kyseliny obsahující 6 až 10 atomů uhlíku v arylové části (která může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná alespoň jedním substituentem $\mathcal{R}$, definovaným a doloženým shora), jako kyselina benzoová, kyselina methylbenzoová, kyselina methoxybenzoová, kyselina fluorbenzoová, kyselina chlorbenzoová a kyselina naftoová). Reakce se může provést stejným způsobem jako v případě, kdy Z ve stupni 1 znamená hydroxylovou skupinu. V případě, kdy acylace se provádí za použití monoalkylesteru dikarboxylové kyseliny, vzniklá terc.butylesterová sloučenina se může zpracovat stejným způsobem jako v reakci (a) stupně 2 a tím převést na žádanou C₂-C₇alkanoyloxylovou sloučeninu, která může být substituována karboxylovou skupinou.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodněji od $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 15 minut do 20 hodin, výhodněji od 30 minut do 10 hodin.

Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat z reakční směsi běžnými prostředky. Například, jestliže jsou přítomné nerozpustné materiály, odstraní se filtrací, nebo jestliže je reakční roztok kyselý nebo alkalický, reakční směs se, je-li to vhodné, neutralizuje. Potom se postupuje stejně jako v případě stupně 1.

Reakce (c):

V této reakci se odštěpuje ochranná skupina na atomu dusíku přítomném ve skupině reprezentované R^{1a} . Tato reakce se může provést za použití obecně známých metod v oblasti syntetické organické chemie, přičemž povaha reakce bude závislá na typu chránící skupiny.

V případě, že ochranná skupina na atomu dusíku je arylmethylová nebo arylmethoxylová skupina, odštěpení se může uskutečnit jak je popsáno v reakci (a) stupně 2, kde chránící skupina pro hydroxylovou skupinu je arylmethylová skupina.

V případě, že ochranná skupina na atomu dusíku je alkoxykarbonylová skupina, odštěpení se může provést reakcí s bázi. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu určité

báze, a jakákoliv báze běžně používaná v reakcích tohoto typu se může použít. Příklady takových bází zahrnují: hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid litný, hydroxid sodný a hydroxid draselný a uhličitany alkalických kovů, jako uhličitan sodný a uhličitan draselný.

Reakce se běžně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu rozpouštědla jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky, a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: alkoholy, jako methanol a ethanol, ethery, jako tetrahydrofuran a dioxan, vodu a směsi vody a jednoho nebo více těchto organických rozpouštědel. Produkt se potom hydrolyzuje.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin a reakčních složek. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 °C do 100 °C, výhodněji od teploty místnosti do 60 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 30 minut do 24 hodin, výhodněji od 1 hodiny do 16 hodin.

Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat z reakční směsi běžnými prostředky, například jak je popsáno ve stupni 1.

Reakce (d) :

V této reakci se hydroxylová skupina převádí na

aminoskupinu. Reakce se může uskutečnit následující řadou stupňů: přeměna hydroxylové skupiny na sulfonyloxylovou skupinu a potom přeměna sulfonyloxylové skupiny na azidoskupinu nebo přeměna hydroxylové skupiny na atom halogenu (výhodně atom chloru, bromu nebo jodu), přeměna atomu halogenu na azidoskupinu a potom redukce azidoskupiny.

Reakce která převádí hydroxylovou skupinu na sulfonyloxylovou skupinu se může uskutečnit v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze zpracováním se sulfonylačním činidlem, například alkansulfonylhalogenidem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, jako methansulfonylchlorid, methansulfonylbromid, ethansulfonylchlorid a butansulfonylchlorid nebo arylsulfonylhalogenidem obsahujícím 6 až 10 atomů uhlíku v arylové části (která může být nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním substituentem R , definovaným a doloženým shora), jako benzensulfonylchlorid, benzensulfonylbromid, p-toluensulfonylchlorid a naftalensulfonylchlorid. Z těch se dává přednost methansulfonylchloridu, benzensulfonylchloridu nebo p-toluensulfonylchloridu. Tato reakce se může uskutečnit stejným způsobem jako reakce (b) stupně 2.

Reakce která převádí hydroxylovou skupinu na atom halogenu se může uskutečnit v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze zpracováním s halogenačním činidlem. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu halogenačního činidla, a jakákoliv halogenační činidlo běžně používané v reakcích tohoto typu se může použít. Příklady takových halogenačních činidel zahrnují zahrnují: thionylhalogenidy, jako thionylchlorid nebo thionylbromid, oxyhalogenidy fosforu, jako oxychloridy fosforu a oxybromidy fosforu, halogenidy fosforu, jako chlorid fosforitý, bromid fosforitý, jodid fosforitý, chlorid fosforečný nebo bromid fosforečný, arylfosfin dihalogenidy obsahující 6 až 10 atomů uhlíku v arylové části (která může být nesubstituovaná nebo může být substituovaná alespoň

jedním substituentem R , definovaným a doloženým shora), jako trifenylfosfin dichlorid, trifenylfosfin dibromid nebo trifenylfosfin diiodid, směsi triarylfosfinu definovaným a doloženým shora [například trifenylfosfin] a halogenid uhličitý [například chlorid uhličitý, bromid uhličitý nebo jodid uhličitý] a směsi triarylfosfinu definovaném a doloženém shora [například trifenylfosfin] a N-halogensuklcinimidu [například N-chlorsukcinimid nebo N-bromsukcinimid]. Z těch se dává přednost thionylhalogenidům, halogenidům fosforu a dihalogenidům arylfosfinu, přičemž nejvýhodnější jsou thionylchlorid, chlorid fosforitý, bromid fosforitý, trifenylfosfin dichlorid, trifenylfosfin dibromid a trifenylfosfin diiodid. Reakce se může uskutečnit stejným způsobem, jako v reakci (b) stupně 2.

Reakce která převádí sulfonyloxylovou skupinu na atom halogenu nebo azidoskupinu se může uskutečnit reakcí odpovídající sloučeniny s azidem alkalického kovu (výhodně azid sodný nebo azid draselný).

Reakce se běžně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu rozpouštědla jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky, a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: ethery, jako tetrahydrofuran a dioxan a amidy, jako dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin nebo reakčních složek. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 °C do 150 °C, výhodněji od teploty místnosti do 100 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit

v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 30 minut do 20 hodin, výhodněji od 1 hodiny do 10 hodin.

Reakce která redukuje azidoskupinu se může uskutečnit stejným způsobem jako reakce pro odstranění ochranné skupiny na hydroxylové skupině v reakci (a) stupně 2, kde chránicí skupina je arylmethylová nebo jiná skupina nebo jako je reakce (e) stupně 2.

Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat z reakční směsi běžnými prostředky, například jak je popsáno ve stupni 1.

Reakce (e):

Při této reakci se alkoxykarbonylová skupina představovaná R^{6a} převádí na methylovou skupinu nebo alkanoylová skupina představovaná R^{6a} se převádí na alkylovou skupinu. Reakce se může uskutečnit zpracováním s redukčním činidlem (výhodně aluminiumhydrid alkalického kovu, jako lithiualuminiumhydrid) v inaktivní rozpouštědle (výhodně ether, jako diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan).

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin nebo reakčních složek. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 0 °C do 100 °C, výhodněji od teploty místnosti do 80 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek

uvedených shora, bude stačit období od 30 minut do 24 hodin, výhodněji od 1 hodiny do 16 hodin.

Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat z reakční směsi běžnými prostředky, například jak je popsáno ve stupni 1.

Reakce (f):

Při této reakci se alkyluje skupina =NH, která může být zahrnuta ve skupině představované R^{1a} . Reakce se může uskutečnit zpracováním s alkylačním činidlem v přítomnosti báze, stejným způsobem jako reakce (b) stupně 2. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu určitého alkylačního činidla, a jakékoliv alkylační činidlo běžně používané v reakcích tohoto typu se může použít. Příklady takových alkylačních činidel zahrnují: alkylhalogenidy obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako methyljodid, ethyljodid, propyljodid, butyljodid, pentyljodid a hexyljodid. Podobně není žádné určité omezení pokud jde o povahu určité báze, a jakákoliv báze běžně používaná v reakcích tohoto typu se může použít. Příklady takových bází zahrnují: uhličitany alkalických kovů, jako uhličitany draselný a uhličitany sodný a hydridy alkalických kovů, jako hydrid sodný.

Reakce (g):

Při této reakci se kyanoskupina převádí na karbamoylovou skupinu. Tato reakce se může uskutečnit tak, že se odpovídající sloučenina nechá reagovat s bází. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu určité báze, a jakákoliv báze, běžně používaná pro tento typ reakce se může použít. Příklady takových bází zahrnují: hydroxidy alkalických kovů, jako hydroxid sodný a hydroxid draselný, uhličitany alkalických kovů, jako uhličitany sodný a uhličitany draselný.

Reakce se běžně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu rozpouštědla jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky, a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: vodné alkoholy, jako vodný methanol nebo vodný ethanol, vodné ethery, jako, vodný diethylether, vodný tetrahydrofuran nebo vodný dioxan a vodu. Z těch se dává přednost vodným alkoholům.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin a reakčních složek. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě od 10 °C do 200 °C, výhodněji od 50 °C do 150 °C. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 30 minut do 48 hodin, výhodněji od 1 hodiny do 20 hodin.

Po ukončení reakce se může žádaná sloučenina získat z reakční směsi běžnými prostředky. Například, jedna vhodná technika zahrnuje: neutralizaci reakční směsi, je-li to nezbytné, jestliže jsou přítomné nerozpustné materiály, odstraní se filtrací, přidání ve vodě nemisitelného rozpouštědla, jako ethylacetát, promytí vodou a odstranění rozpouštědla. Žádaná sloučenina se potom, je-li to nezbytné, dále čistí běžnými způsoby, například rekrystalizací nebo přesrážením nebo chromatografií.

Sloučeniny vzorce I se mohou převést na své soli, výhodně na farmaceuticky přijatelné soli zpracováním s kyselinou obvyklými způsoby, například reakcí sloučeniny

vzorce I s odpovídající kyselinou v rozpouštědle.

Reakce se běžně a výhodně provádí v přítomnosti rozpouštědla. Není žádné určité omezení pokud jde o povahu rozpouštědla jež má být užito, za předpokladu, že nemá nepříznivý účinek na reakci nebo na zahrnuté reakční složky, a že je může alespoň v jistém rozsahu rozpouštět. Příklady vhodných rozpouštědel zahrnují: ethery, jako diethylether, tetrahydrofuran a dioxan, alkoholy, jako methanol a ethanol nebo halogenované uhlovodíky, jako methylenchlorid a chloroform.

Reakce se může uskutečnit v širokém rozsahu teplot a přesná reakční teplota není kritická pro tento vynález. Výhodná reakční teplota bude záviset na takových faktorech, jako je povaha rozpouštědla a povaha výchozích sloučenin nebo reakčních složek. Obecně je výhodné uskutečnit reakci při teplotě místnosti. Čas potřebný k reakci se také může široce měnit v závislosti na mnoha faktorech, zejména na reakční teplotě a povaze reakčních složek a užitého rozpouštědla. Avšak za předpokladu, že se reakce uskuteční za výhodných podmínek uvedených shora, bude stačit období od 5 minut do 1 hodiny.

Alternativní způsob získání hydrochloridu jer následující: sloučenina vzorce I nebo její sůl se adsorbuje na kyselé pryskřici v koloně (například CM-Sephadex C-25 [ochranná známka]) a kolona se potom eluuje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou.

Estery sloučenin podle vynálezu se mohou také připravit způsoby známými ve stavu techniky a nevyžadují žádné speciální techniky.

Jeden z výchozích materiálů, sloučenina vzorce II, se může připravit známým způsobem (EP 1759, EP 398 326,

EP 600 717).

Biologická aktivita

Sloučeniny vzorce I vykazují jak antagonistickou účinnost k receptoru serotoninu-2, tak inhibiční účinnost k squalen syntháze a mají prodlouženou účinnost in vivo k receptoru serotoninu-2. Vyznačují se také minimálním antagonistickým účinkem k adrenalinu $\alpha 1$ a velmi nízkou toxicitou. Proto jsou sloučeniny vzorce I užitečné pro terapii a profylaxi (výhodně pro terapii) trombotických nebo arteriosklerotických nemocí, jelikož jsou tyto sloučeniny účinné antagonistovat receptory serotoninu-2 distribuované ve vaskulárních endotheliálních buňkách nebo krevních destičkách a inhibovat shlukování krevních destiček. Jsou také užitečné pro terapii nebo profylaxi (výhodně pro terapii) různých nemocí (například nemoci koronární arterie nebo cerebrovaskulární nemoci), které vedou k nemocím uvedeným shora. Dále jsou užitečné pro terapii nebo profylaxi hyperlipidemických a arteriosklerotických nemocí, jelikož jsou tyto sloučeniny užitečné pro snižování cholesterolu. Zejména jsou zvláště užitečné pro terapii nebo profylaxi (výhodně pro terapii) arteriosklerotických nemocí, jelikož jsou tyto sloučeniny užitečné jak antagonistovat receptory serotoninu-2, tak snižovat hladinu cholesterolu.

Biologická aktivita sloučenin podle vynálezu je ilustrována následujícími zkouškami.

Vasokonstrikční pokus

Účinky na kontrakci hladkého svaly byly zkoumány metodou podle Van Neutena a dalších [J. Pharmacol. Exp. Ther., 218, (1981)]. Potkaní samci SD, každý vážící přibližně 500 g byli usmrceni rychlým vykrvácením. Adherentní tkáně byly odstraněny z arterie pro přípravu spirálních proužků o

rozměru přibližně 2 x 20 mm. Výsledné pásky byly umístěny do lázně na izolované orgány, která byla udržována při teplotě 37 °C a obsahovala 10 ml Tyrodova roztoku nasyceného směsí 95 % O₂ a 5 % CO₂. Preparáty byly ponechány 1 hodinu stát před použitím v pokuse. Počáteční tenze 0,5 g byla aplikována na spirální proužky a změny v tenzi byly zaznamenávány isometrickým způsobem na transduceru. Do lázně se přidal 3 x 10⁻⁶ M serotoninu jako vasokonstrikční induktor a po stabilizaci kontraktilní odezvy vzorku se přidala do lázně zkoušená sloučenina, takže se zvýšila progresivně hladina zkoušené sloučeniny v lázni, přičemž se pozorovala tenze ve spirálním proužku. Potom se přidal 10⁻⁴M papaverin. Za předpokladu, že tenze před přidáním zkoušené sloučeniny byla 100% a že tenze 5 minut po podání papaverinu byla 0 %, koncentrace testované sloučeniny, vyvolávající snížení na 50 % (IC₅₀) byly vypočteny methodou nejmenších čtverců. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Sloučenina z příkladu č.	IC ₅₀ nM
1	1,9
2	2,0
4	2,3
6	2,2
7	2,6

Pokus 2

Zkouška vazby na receptor

Byla použita metoda Leysena a dalších [Mol. Pharmacol., 21, 301 - 314, (1982)]. Samci potkanů kmene Wistar, každý o hmotnosti 280 až 320 g byli použiti jako pokusná zvířata. Hlava každého živočicha byla oddělena a cerebrální kortex a corpus striatum byly vyňaty. Tyto orgány byly zmrazeny a na suchém ledu a byly skladovány při teplotě -80 °C až do použití. Vazba k serotoninovým receptorům byla zkoumána za použití cerebrálního kortexu. K přípravě membránové suspenze byla zmrazená mozková tkáň homogenizována v 50 mM tris-HCl pufru (pH 7,7) za použití Polytronu PT-20 a homogenát byl odstředěn při 49 000 x g po dobu 10 minut. Výsledná usazenina byla opět suspendována v tris pufru, odstředěna a znovu suspendována v tris pufru. Byl stanoven obsah proteinu v membránové suspenzi takto připravené a tento obsah byl upraven na 0,57 mg proteinu na 1 ml tris pufru. Membránová suspenze byla skladována při -80 °C.

Zkouška na vazbu na receptor byla zahájena přidáním 440 μ l membránové suspenze do zkušební zkumavky obsahující 50 μ l ^{3} H-ligandu a 10 μ l testované sloučeniny rozpuštěné v dimethylsulfoxidu. Směs byla jednu hodinu inkubována při teplotě 30 °C a pak byla reakce zastavena filtrací pod vakuem přes skleněný filtr Whatman GF/B. Filtr byl promyt ledem chlazeným tris-pufrem (4 ml dvakrát). Filtr byl potom zpracován ACS-II a jeho radioaktivita byla stanovena za použití kapalného scintilačního čítače. Nespecifická vazba byla měřena v přítomnosti 20 μ M atropinu. Procentová inhibice vazby na receptor byla stanovena na základě procentové vazby v přítomnosti zkoušené sloučeniny. Koncentrace zkoušené sloučeniny, která způsobuje 50% inhibici vazby (IC_{50}) byla stanovena metodou nejmenších čtverců. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

Sloučenina z příkladu č.	IC ₅₀ nM
1	1,0
2	0,8
4	0,65
6	3,4
7	0,75

Pokus 3

Inhibiční aktivita na squalen syntházu

Inhibiční aktivita na squalen syntházu byla stanovena podle metody popsané v US patentu č. 5 102 907 a v Anal. Biochem. 203, 310 (1992).

Reakce na squalen syntházu byla zkoumána za anaerobních podmínek za použití zkumavky o rozměru 16 x 110 mm, obsahující reakční roztok následujícího složení:

100 μ l reakčního roztoku (jedna zkouška) obsahovala 50 mM $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ (pH 7,5: pufr dihydrogenfosforečnan draselný - hydrogenfosforečnan draselný), 10mM NaF (fluorid sodný), 10 mM MgCl_2 (chlorid hořečnatý), 2 mM DTT (dithiothreitol), 50 mM kyselina askorbová, 20 jednotek/ml oxidázy kyseliny askorbové, 1 mM NADPH (nikotinamid adenin dinukleotidfosfát), 10 μ M [4- ^{14}C]-FPP (farnesylpyrofosforečná kyselina, 58 $\mu\text{Ci}/\mu\text{mol}$), 60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ mikrosomové suspenze krysích jater a

roztok inhibitoru (5 μ l zkoušené sloučeniny v methanolu nebo ve vodě).

Reakce byla zahájena přidáním mikrosomové suspenze krysích jater. Reakční roztok byl potom inkubován v termostatu při 37 °C po dobu 20 minut a potom byla reakce zastavena přidáním 100 μ l objemové směsi v poměru 1:1 40% KOH (vodný hydroxid draselný) a 95% alkoholu (vodný ethanol). Reakční roztok se potom dále zahříval na teplotu 65 °C po dobu 30 minut a ochladil se. Squalen se extrahoval 2 ml hexanu. 1 ml vzniklé hexanové vrstvy se smíchal s 10 ml scintilátoru a radioaktivita se stanovila za použití kapalného scintilačního čítače.

Inhibiční aktivita zkoušené sloučeniny byla stanovena koinkubací vzorku obsahujícího zkoušenou sloučeninu se vzorkem enzymu a substrátu v reakčním roztoku.

Tabulka 4 ukazuje koncentraci zkoušené sloučeniny způsobující 50% inhibici (IC_{50}).

Tabulka 4

Sloučenina z příkladu č.	IC_{50} nM
4	1,6
5	0,74
6	1,1
12	1,5

Ze shora uvedených údajů vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu mají vynikající antagonistickou účinnost na receptor serotoninu-2, spojenou se schopností inhibovat účinnost squalan syntházy.

Sloučeniny vzorce 1 a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery, když jsou použity jako terapeutická a profylaktická léčiva pro shora uvedené nemoci, se mohou podávat samotná nebo ve směsi s farmaceuticky přijatelným aditivem, například excipientem nebo ředidlem jakoukoliv vhodnou cestou například orálně (například ve formě tablety, kapsle, prášku nebo sirupu) nebo parenterálně (například ve formě injekce).

Tyto dávkové formy mohou být připraveny známými způsoby, za použití aditiv jako excipienty (například deriváty cukrů, jako je laktóza, sacharóza, glukóza, manitol nebo sorbitol), škrobové deriváty, jako kukuřičný škrob, bramborový škrob α -škrob, dextrin a karboxymethylový škrob, celulózové deriváty, jako krystalická celulóza, hydroxypropylcelulóza s nízkým stupněm substituce, hydroxypropylmethylcelulóza, karboxymethylcelulóza, vápenatá sůl karboxymethylcelulózy a vnitřně zesíťená sodná sůl karboxymethylcelulózy, arabská guma, dextran, Pullulan, křemičité deriváty jako anhydrid kyseliny křemičité, syntetický aluminiumsilikát a aluminát kyseliny magnesium methakřemičité, fosfáty, jako fosfát vápenatý, uhličitany, jako uhličitán vápenatý, sírany, jako síran vápenatý a pojiva (například uvedené excipienty, želatina, polyvinylpyrrolidon, Macrogol (polymer glykolů), dezintegrační činidla (například uvedené excipienty, chemicky modifikovaný škrob nebo chemicky modifikované deriváty celulózy, jako je sodná sůl Crosskarmelózy, sodná sůl karboxymethylškrobu a zesíťovaný polyvinylpyrrolidon) a činidla ke zpracování (například talek, kyselina stearová, stearáty kovů, jako stearát vápenatý a stearát hořečnatý, koloidní oxid křemičitý, vosky, jako včelí guma a vorvanina,

kyselina boritá, glykol, karboxylové kyseliny, jako kyselina fumarová a kyselina adipová, karboxyláty sodné jako benzoát sodný, sírany, jako síran sodný, leucyl, laurylsulfáty, jako laurylsulfát sodný a laurylsulfát hořečnatý, kyseliny křemičité, jako anhydrid kyseliny křemičité a hydrát kyseliny křemičité, škrobové deriváty použité v uvedených excipientech), stabilizátory (například p-hydroxybenzoáty, jako methylparaben a propylparaben, alkoholy, jako chlorbutanol, benzylalkohol a fenylethylalkohol, benzalkoniumchlorid, fenoly, jako fenol a kresol, thimerosal, anhydrid kyseliny octové, kyselina sorbová), ochucovadla (například běžně používaná sladidla, okyselovadla, parfémy), ředidla a rozpouštědla pro injekce (například voda, ethanol, glycerin).

Doporučená denní dávka u dospělých, ačkoliv je závislá na příznacích, věku pacienta a ostatních faktorech, se pohybuje v rozmezí od 1 mg (výhodně 10 mg) do 2000 mg (výhodně 400 mg) při orálním podání a od 0,1 mg (výhodně 1 mg) do 500 mg (výhodně 300 mg) při intravenózním podání, přičemž tato dávka může být podána v jednotlivé dávce nebo až v šesti dávkách, podle příznaků.

Příklady provedení vynálezu

Příprava sloučenin podle vynálezu je dále ilustrována následujícími Příklady, které v žádném případě rozsah vynálezu neomezují. Příprava určitých výchozích materiálů použitých v těchto příkladech je ilustrována následujícími Přípravami

Příklad 1

(2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

1(a) (2R,4R)-1-Ethoxykarbonyl-2-[2-{4-fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidin

399 mg 4-fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]fenolu (připraven jak je popsáno v Přípravě 4) se rozpustí v 8 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se ke vzniklému roztoku přidá za chlazení ledem 363 mg terc.butoxidu draselného a 718 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidinu. Vzniklá směs se míchá při teplotě 40 °C po dobu 5 hodin. Ke konci této doby se přidá 50 ml ethylacetátu a reakční směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v uvedeném pořadí. Ethylacetátová vrstva se suší přes bezvodý síran hořečnatý a koncentruje se za sníženého tlaku. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3:7 jako eluentu a získá se 535 mg (výtěžek 76 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 1,1 - 1,35 (3H, multiplet);
- 1,75 - 2,3 (3H, multiplet);
- 2,3 - 2,6 (1H, multiplet);
- 2,75 - 3,0 (4H, multiplet);
- 3,4 - 3,8 (1H, multiplet);

3,45 (1H, dublet dubletů, $J = 4,3$ & $11,9$ Hz);
3,79 (3H, singlet);
3,9 - 4,3 (5H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,8 - 6,9 (6H, multiplet);
7,15 - 7,25 (1H, multiplet).

1(b) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}-ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

201 mg (2R,4R)-2-[2-{4-fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-fenoxy}ethyl]-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxypirrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 4 ml tetrahydrofuranu a vzniklý roztok se přidá po kapkách za chlazení ledem a míchání k suspenzi 53 mg lithiumaluminiumhydridu v 4 ml tetrahydrofuranu. Směs se potom zahřívá pod zpětným chladičem 30 minut. Ke konci této doby se směs ochladí v ledové lázni a přidá se dekahydrát síranu sodného, aby se rozložil přebytek hydridu. Nerozpustné látky se odstraní filtrací a filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Koncentrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 4:1 jako eluentu a získá se 139 mg (výtěžek 80 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,75 - 2,2 (3H, multiplet);
2,2 - 2,4 (1H, multiplet);
2,40 (1H, dublet dubletů, $J = 4,5$ & $10,8$ Hz);
2,51 (3H, singlet);
2,75 - 3,05 (5H, multiplet);
3,62 (1H, dublet dubletů, $J = 6$ & $10,8$ Hz);
3,79 (3H, singlet);
3,9 - 4,1 (2H, multiplet);
4,4 - 4,55 (1H, multiplet);
6,7 - 6,9 (6H, multiplet);

7,15 - 7,25 (1H, multiplet).

1(c) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}-ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

246 mg (2R,4R)-2-[2-{4-fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 5 ml ethylacetátu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,25 ml 4N roztoku chlorovodíku rozpuštěného v ethylacetátu. Směs se potom nechá stát při teplotě místnosti 10 minut. Vysražené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 210 mg (výtěžek 78 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 128 až 129 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2,0 - 2,2 (1H, multiplet);
2,3 - 2,65 (2H, multiplet);
2,33 (1H, dublet dubletů, J = 5,9 & 13,8 Hz);
2,75 - 3,0 (4H, multiplet);
2,89 (3H, singlet);
2,99 (1H, dublet, J = 12,3 Hz);
3,78 (3H, singlet);
3,8 - 4,2 (4H, multiplet);
4,55 - 4,7 (1H, multiplet);
6,65 - 6,8 (4H, multiplet);
6,8 - 6,9 (2H, multiplet);
7,21 (1H, triplet, J = 7,8 Hz).

Příklad 2

(2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

2(a) (2R,4R)-1-terc.Butoxykarbonyl-4-terc.butyldimethyl-silyloxy-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-

pyrrolidin

248 mg 4-fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenolu (připraven jak je popsáno v Přípravě 6) se rozpustí v 10 ml N,N-dimethyl-acetamidu a potom se ke vzniklému roztoku přidá za chlazení ledem 125 mg terc.butoxidu draselného a 405 mg (2S,4R)-1-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butylldimethylsilyloxy-2-(2-chlor-ethyl)pyrrolidinu. Vzniklá směs se potom míchá při teplotě místnosti 3 hodiny a potom se k reakční směsi přidá 150 ml ethylacetátu. Reakční směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v uvedeném pořadí. Ethylacetátová vrstva se suší přes bezvodý síran hořečnatý a potom se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 4:1 jako eluentu a získá se 433 mg (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0,02 (3H, singlet);
0,03 (3H, singlet);
0,84 (9H, singlet);
1,46 (9H, singlet);
1,7 - 1,19 (2H, multiplet);
2,0 - 2,15 (1H, multiplet);
2,25 - 2,5 (1H, multiplet);
2,75 - 2,95 (4H, multiplet);
3,3 - 3,7 (2H, multiplet);
3,9 - 4,2 (3H, multiplet);
4,25 - 4,4 (1H, multiplet);
6,7 - 7,0 (5H, multiplet);
7,05 - 7,02 (2H, multiplet).

2(b) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}-ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

398 mg (2R,4R)-1-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsilyloxy-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}-ethyl]pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a vzniklý roztok se přidá po kapkách za chlazení ledem a míchání k suspenzi 81 mg lithiualuminiumhydridu v 10 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se potom zahřívá pod zpětným chladičem 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs ochladí v ledové lázni a přidá se dekahydrát síranu sodného, aby se rozložil přebytek hydridu. Nerozpustné látky se odstraní filtrací a filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Koncentrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 7:3 jako eluentu a získá se 151 mg (výtěžek 80 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,6 - 1,8 (1H, multiplet);
1,8 - 2,0 (2H, multiplet);
2,1 - 2,3 (2H, multiplet),
2,34 (3H, singlet);
2,6 - 2,75 (1H, multiplet);
2,8 - 2,95 (4H, multiplet);
3,49 (1H, dublet dubletů, $J = 6,3 \text{ \& } 10,2 \text{ Hz}$);
3,85 - 4,05 (2H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,7 - 6,9 (3H, multiplet);
6,9 - 7,0 (2H, multiplet);
7,05 - 7,2 (2H, multiplet).

2(c) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}-ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

138 mg (2R,4R)-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]-fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí ve 4 ml ethylacetátu a

ke vzniklému roztoku se přidá 0,15 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu a roztok se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá olejovitá látka se rozpustí v 5 ml ethylacetátu a vzniklý roztok se nechá stát při teplotě místnosti 10 minut. Vysražené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 66 mg (výtěžek 43 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 70 až 73 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,0 - 2,2 (1H, multiplet);
2,25 - 2,65 (3H, multiplet);
2,78 (4H, singlet);
2,84 (3H, singlet);
2,99 (1H, dublet, $J = 12,4$ Hz);
3,7 - 3,9 (1H, multiplet);
3,9 - 4,2 (3H, multiplet);
4,55 - 4,7 (1H, multiplet);
6,7 - 7,05 (5H, multiplet);
7,05 - 7,2 (2H, multiplet).

Příklad 3

(2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidin-hydrochlorid

3(a) (2R,4R)-1-terc.Butoxykarbonyl-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidin

687 mg 4-fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenolu (připraven jak je popsáno v Přípravě 6) se rozpustí v 12 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se za chlazení ledem k vzniklému roztoku přidá 212 mg terc.butoxidu draselného. Vzniklá směs se míchá 10 minut a potom se přidá 687 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-1-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl dimethylsilyloxypyrrolidinu. Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 14 hodin. Ke konci této doby se přidá k reakční směsi 135 mg terc.butoxidu

draselného a směs se míchá při teplotě 40 °C po dobu 4 hodin a potom se přidá 300 ml ethylacetátu. Vzniklá reakční směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného v uvedeném pořadí. Ethylacetátová vrstva se oddělí a suší přes bezvodý síran hořečnatý. Potom se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Vzniká olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:3 jako eluentu a získá se 571 mg (výtěžek 74 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,45 (9H, singlet);
1,7 - 2,05 (2H, multiplet);
2,1 - 2,25 (1H, multiplet);
2,3 - 2,55 (1H, multiplet);
2,85 (4H, singlet);
3,4 - 3,7 (1H, multiplet);
3,42 (1H, dublet dubletů, J = 4,4 & 11,9 Hz);
3,9 - 4,05 (2H, multiplet);
4,1 - 4,25 (1H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,7 - 6,9 (3H, multiplet);
6,9 - 7,0 (2H, multiplet);
7,05 - 7,2 (2H, multiplet).

3(b) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}-ethyl]-4-hydroxypyrrolidin-hydrochlorid

570 mg (2R,4R)-1-terc.butoxykarbonyl-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 5 ml ethylacetátu a potom se přidá ke vzniklému roztoku 5 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Ke konci této doby se vysražené krystaly odfiltrují, promyjí se vodou a suší se ve vakuu a

získá se 381 mg (výtěžek 78 %) sloučeniny uvedené v nadpisu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 186 až 187 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, hexadeuterovaný dimethylsulfoxid) δ ppm:

1,65 - 1,85 (1H, multiplet);
2,0 - 2,4 (3H, multiplet);
2,82 (4H, singlet);
3,01 (1H, dublet, $J = 12,2$ Hz);
3,3 - 3,45 (1H, multiplet);
3,8 - 4,0 (1H, multiplet);
4,06 (2H, triplet, $J = 6,1$ Hz);
4,35 - 4,45 (1H, multiplet);
5,41 (1H, dublet, $J = 3,0$ Hz);
6,9 - 7,15 (5H, multiplet);
7,2 - 7,3 (2H, multiplet).

Příklad 4

(2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

4(a) (2R,4R)-1-Ethoxykarbonyl-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidin

622 mg 4-fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenolu (připraven jak je popsáno v Přípravě 5) se rozpustí v 7 ml N,N-dimethylacetamidu. Vzniklý roztok se nechá reagovat s 343 mg terc.butoxidu draselného a 678 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidinu a extrahuje se stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 1. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:3 jako eluentu a získá se 552 mg (výtěžek 52 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,1 - 1,35 (3H, multiplet);
1,7 - 1,95 (1H, multiplet);
1,96 (1H, dublet dubletů, J = 4,9 & 7,2 Hz);
2,05 - 2,25 (1H, multiplet);
2,25 - 2,65 (1H, multiplet);
2,75 - 2,95 (4H, multiplet);
3,45 (1H, dublet dubletů, J = 4,3 & 12,0 Hz);
3,45 - 3,8 (1H, multiplet);
3,83 (3H, singlet);
3,85 - 4,05 (1H, multiplet);
4,05 - 4,3 (3H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,6 - 6,9 (5H, multiplet);
6,96 (1H, dublet dubletů, J = 8,0 & 11,3 Hz).

4(b) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]-fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

551 mg (2R,4R)-1-ethoxykarbonyl-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora], 20 ml tetrahydrofuranu a 140 mg lithiualuminiumhydridu se nechá reagovat a potom se zpracuje stejným způsobem, jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1. Získaný koncentrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 3:2 jako eluentu a získá se 405 mg (výtěžek 84 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,65 - 2,1 (3H, multiplet);
2,1 - 2,3 (1H, multiplet);
2,25 (1H, dublet dubletů, J = 5,2 & 10,3 Hz);
2,39 (3H, singlet);
2,6 - 2,8 (1H, multiplet);

2,8 - 3,0 (4H, multiplet);
3,50 (1H, dublet dubletů, $J = 6,2 \text{ \& } 10,3 \text{ Hz}$);
3,84 (3H, singlet);
3,85 - 4,05 (2H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,65 - 7,05 (6H, multiplet).

4(c) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]-fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

399 mg (2R,4R)-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 5 ml ethylacetátu. Po přidání 0,38 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu se získá sraženina krystalů. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku a vzniklá pevná látka se rozpustí v malém množství (přibližně 0,5 ml) methylenchloridu a potom se přidá ke vzniklému roztoku 5 ml ethylacetátu. Vzniklá směs se nechá stát při teplotě místnosti 10 minut. Vysrážené krystaly se odfiltrují a suší se ve vakuu a získá se 359 mg (výtěžek 82 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 128 až 130 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (400 MHz, hexadeuterovaný dimethylsulfoxid + D₂O) δ ppm:

1,8 - 2,0 (1H, multiplet);
2,0 - 2,2 (1H, multiplet);
2,20 (1H, dublet dubletů, $J = 6,0 \text{ \& } 13,7 \text{ Hz}$);
2,4 - 2,55 (1H, multiplet);
2,7 - 3,0 (4H, multiplet);
2,89 (3H, singlet);
2,97 (1H, dublet, $J = 12,5 \text{ Hz}$);
3,6 - 3,9 (2H, multiplet);
3,80 (3H, singlet);
3,95 - 4,15 (2H, multiplet);
4,3 - 4,45 (1H, multiplet);

6,7 - 6,8 (1H, multiplet);
6,9 - 7,15 (5H, multiplet).

Příklad 5

(2R,4R)-2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-pyrrolidin-hydrochlorid

5(a) (2R,4R)-1-terc.Butoxykarbonyl-4-terc.buthyldimethylsilyl-oxy-2-{2-[4-fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

1090 mg 4-fluor-2-(2-fenylethyl)fenolu (připraven jak je popsáno v Přípravě 3), 1870 mg (2S,4R)-2-(2-bromethyl)-1-terc.-butoxykarbonyl-4-terc.butylldimethylsilyloxypyrrolidinu a 566 mg terc.butoxidu draselného se nechá spolu reagovat v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a vzniklá směs se extrahuje stejným způsobem, jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 2. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 2090 mg (výtěžek 84 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0,02 (3H, singlet);
0,03 (3H, singlet);
0,84 (9H, singlet);
1,45 (9H, singlet);
1,7 - 1,95 (2H, multiplet);
2,0 - 2,15 (1H, multiplet);
2,25 - 2,5 (1H, multiplet);
2,8 - 2,95 (4H, multiplet);
3,3 - 3,65 (1H, multiplet)
3,35 (1H, dublet dubletů, J = 4,5 & 11,0 Hz);
3,85 - 4,2 (3H, multiplet);
4,25 - 4,4 (1H, singlet);
6,7 - 6,9 (3H, multiplet);

7,15 - 7,35 (5H, multiplet).

5(b) (2R,4R)-2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxypyrrolidin-hydrochlorid

600 mg (2R,4R)-1-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyldimethylsilyloxy-2-{2-[4-fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 5 ml dioxanu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 5 ml 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu. Vzniklá směs se nechá stát při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá pevná látka se rozpustí v malém množství směsi methylenchloridu a methanolu, přidá se 10 ml ethylacetátu a roztok se nechá stát při teplotě místnosti přibližně 10 minut. Vysražené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 270 mg (výtěžek 67 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 151 až 152 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CD₃OD) δ ppm:

1,8 - 2,0 (1H, multiplet);
2,1 - 2,4 (3H, multiplet);
2,8 - 3,0 (4H, multiplet);
3,22 (1H, dublet, J = 12,4 Hz);
3,46 (1H, dublet dubletů, J = 4,1 & 12,4 Hz);
4,0 - 4,2 (3H, multiplet);
4,5 - 4,6 (1H, multiplet);
6,8 - 7,0 (3H, multiplet);
7,1 - 7,3 (5H, multiplet).

Příklad 6

(2R,4R)-2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

6(a) (2R,4R)-1-terc.Butoxykarbonyl-2-{2-[4-fluor-2-(2-fenyl-

ethyl) fenoxyl ethyl}-4-hydroxypyrrolidin

1490 mg (2R,4R)-1-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsilyloxy-2-{2-[4-fluor-2-(2-fenylethyl) fenoxyl ethyl]}-pyrrolidinu [připraven jak je popsáno v Příkladu 5(a)] se rozpustí v 15 ml tetrahydrofuranu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 0,79 ml tetrabutylamoniumfluridu. Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 0,5 hodiny. Ke konci této doby se reakční roztok koncentruje odpařením za sníženého tlaku a vzniklá koncentrovaná olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1 jako eluentu a získá se 1115 mg (výtěžek 95 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,45 (9H, singlet);
1,7 - 2,05 (2H, multiplet);
2,05 - 2,25 (1H, multiplet);
2,3 - 2,55 (1H, multiplet);
2,88 (4H, singlet);
3,4 - 3,75 (1H, multiplet);
3,42 (1H, dublet dubletů, J = 4,4 & 11,9 Hz);
3,9 - 4,05 (2H, multiplet);
4,05 - 4,25 (1H, multiplet);
4,3 - 4,45 (1H, multiplet);
6,7 - 6,9 (3H, multiplet);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

6(b) (2R,4R)-2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl) fenoxyl ethyl]}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

1115 mg (2R,4R)-1-terc.butoxykarbonyl-2-{2-[4-fluor-2-(2-fenylethyl) fenoxyl ethyl]}-4-hydroxypyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora], 20 ml tetrahydrofuranu a 200 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se

zpracuje stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (b)
Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí
sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi
methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako
eluentu a získá se 540 mg (výtěžek 61 %) sloučeniny uvedené v
názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,65 - 2,3 (4H, multiplet);
2,30 (1H, dublet dubletů, $J = 4,8$ & $10,5$ Hz);
2,44 (3H, singlet);
2,7 - 2,95 (1H, multiplet);
2,88 (4H, singlet);
3,55 (1H, dublet dubletů, $J = 6,1$ & $10,5$ Hz);
3,85 - 4,1 (2H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,7 - 6,9 (3H, multiplet);
7,1 - 7,25 (5H, multiplet).

6(c) (2R,4R)-2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-
hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

540 mg (2R,4R)-2-{2-[4-fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]-
ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je
popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 5 ml ethylacetátu
a potom se ke vzniklému roztoku přidá 0,60 ml 4N roztoku
chlorovodíku v ethylacetátu. Vysražené krystaly se odfiltrují
a po vysušení ve vakuu se získá 515 mg (výtěžek 86 %)
sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při
teplotě 121 až 122 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,0 - 2,15 (1H, multiplet);
2,25 - 2,6 (2H, multiplet);
2,33 (1H, dublet dubletů, $J = 5,8$ & $13,9$ Hz);
2,85 (4H, singlet);

2,87 (3H, singlet);
3,00 (1H, dublet, $J = 12,5$ Hz);
3,7 - 4,2 (4H, multiplet);
4,5 - 4,65 (1H, multiplet);
6,7 - 6,9 (3H, multiplet);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

Příklad 7

(2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

7(a) (2R,4R)-1-terc.Butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsilyl-oxy-2-[2-{2-[2-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}ethyl]-pyrrolidin

400 mg 2-[2-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenolu (připraven jak je popsáno v Přípravě 7), 690 mg (2S,4R)-2-(2-bromethyl)-1-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsilyloxypyrrolidinu a 208 mg terc.butoxidu draselného se nechá spolu reagovat v 5 ml N,N-dimethylacetamidu a extrahuje se stejným způsobem, jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 2. Vzniklý olejovitý zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 580 mg (výtěžek 63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0,02 (3H, singlet);
0,04 (3H, singlet);
0,84 (9H, singlet);
1,45 (9H, singlet);
1,7 - 1,95 (2H, multiplet);
1,95 - 2,15 (1H, multiplet);
2,2 - 2,55 (1H, multiplet);
2,7 - 3,0 (4H, multiplet);

3,25 - 3,65 (2H, multiplet)
3,85 - 4,05 (2H, multiplet);
4,05 - 4,25 (1H, multiplet);
4,25 - 4,4 (1H, multiplet);
6,7 - 7,1 (6H, multiplet).

7(b) (2R,4R)-1-terc.Butoxykarbonyl-2-[2-{2-[2-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}]ethyl]-4-hydroxypyrrolidin

580 mg (2R,4R)-1-terc.butoxykarbonyl-4-terc.butyl-dimethylsilyloxy-2-[2-{2-[2-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}]ethyl]pyrrolidinu (připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 0,31 ml tetrabutylamoniumfluoridu. Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se reakční směs koncentruje odpařením za sníženého tlaku a koncentrovaná olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1 jako eluentu a získá se 280 mg (výtěžek 61 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,45 (9H, singlet);
1,7 - 2,0 (2H, multiplet);
2,05 - 2,3 (1H, multiplet);
2,3 - 2,55 (1H, multiplet);
2,84 (4H, singlet);
3,4 - 3,7 (1H, multiplet);
3,43 (1H, dublet dubletů, J = 4,2 & 11,9 Hz);
3,85 - 4,05 (2H, multiplet);
4,05 - 4,25 (1H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,7 - 7,1 (6H, multiplet).

7(c) (2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}-ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

280 mg (2R,4R)-1-terc.butoxykarbonyl-2-[2-{2-[2-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora], 5 ml tetrahydrofuranu a 50 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se zpracuje stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 10:1 jako eluentu a získá se 140 mg (výtěžek 63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,75 - 2,5 (4H, multiplet);
2,41 (1H, dublet dubletů, J = 4,3 & 10,8 Hz);
2,51 (3H, singlet);
2,8 - 3,05 (1H, multiplet);
2,84 (4H, singlet);
3,64 (1H, dublet dubletů, J = 6,0 & 10,8 Hz);
3,85 - 4,1 (2H, multiplet);
4,4 - 4,55 (1H, multiplet);
6,8 - 6,9 (4H, multiplet);
6,9 - 7,1 (2H, multiplet).

7(d) (2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

140 mg (2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidinu (připraven jak je popsáno ve stupni (c) shora] se rozpustí v 5 ml ethylacetátu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 0,15 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Vysražené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 113 mg (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v nadpisu jako bezbarvé krystaly,

tající při teplotě 93 až 94 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2,05 - 2,25 (1H, multiplet);
2,25 - 2,7 (3H, multiplet);
2,83 (4H, singlet);
2,9 - 3,15 (1H, multiplet);
2,91 (3H, singlet);
3,75 - 4,3 (4H, multiplet);
4,55 - 4,75 (1H, multiplet);
6,7 - 7,15 (6H, multiplet).

Příklad 8

(2R,4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidin-hydrochlorid

83 mg (2R,4R)-1-terc.butoxykarbonyl-2-[2-{2-[2-(3,4-difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}ethyl]-4-hydroxypyrrolidinu [připraven jak je popsáno v Příkladu 7(b)] se rozpustí v 7 ml dioxanu a potom se ke vzniklému roztoku přidají 2 ml 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu. Vzniklá směs se nechá stát při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se vysražené krystaly odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 55 mg (výtěžek 77 %) sloučeniny uvedené v nadpisu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 170 až 171 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CD₃OD) δ ppm:

1,75 - 1,95 (1H, multiplet);
2,15 - 2,35 (2H, multiplet);
2,35 - 2,55 (1H, multiplet);
2,85 (4H, singlet);
3,24 (1H, dublet, J = 12,6 Hz);
3,49 (1H, dublet dubletů, J = 4,4 & 12,6 Hz);
3,95 - 4,2 (3H, multiplet);
4,5 - 4,6 (1H, multiplet);

6,7 - 7,15 (6H, multiplet).

Příklad 9

(2R,4R)-2-{2-[4-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

9(a) (2R,4R)-2-{2-[4-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidin

500 mg 4-chlor-2-(2-fenylethyl)fenolu se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se nechá reagovat s 270 mg terc.butoxidu draselného a 520 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidinu a extrahuje se stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 1. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:2 jako eluentu a získá se 260 mg (výtěžek 29 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,1 - 1,35 (3H, multiplet);
1,75 - 2,0 (2H, multiplet);
2,05 - 2,55 (2H, multiplet);
2,85 (4H, singlet);
3,4 - 3,75 (1H, multiplet);
3,41 (1H, dublet dubletů, J = 4,2 & 11,9 Hz);
3,9 - 4,3 (5H, multiplet);
4,3 - 4,4 (1H, multiplet);
6,73 (1H, dublet, J = 8,6 Hz);
7,05 - 7,35 (7H, multiplet).

9(b) (2R,4R)-2-{2-[4-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

260 mg (2R,4R)-2-{2-[4-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]-

ethyl}-1-ethylkarbonyl-4-hydroxypyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora], 10 ml tetrahydrofuranu a 70 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se zpracuje stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (b)
Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 103 mg (výtěžek 46 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka, tající při teplotě 65 až 68 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,7 - 2,05 (3H, multiplet);
2,15 - 2,4 (1H, multiplet);
2,31 (1H, dublet dubletů, J = 4,9 & 10,5 Hz);
2,44 (3H, singlet);
2,75 - 2,95 (1H, multiplet);
2,86 (4H, singlet);
3,55 (1H, dublet dubletů, J = 6,1 & 10,5 Hz);
3,85 - 4,1 (2H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,74 (1H, dublet, J = 8,4 Hz);
7,05 - 7,35 (7H, multiplet).

Příklad 10

(2R,4R)-2-{2-[4-Brom-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

10(a) (2R,4R)-2-{2-[4-Brom-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidin

500 mg 4-brom-2-(2-fenylethyl)fenolu se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se nechá reagovat s 220 mg terc.butoxid draselného a 440 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidinu a potom se extrahuje

stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 1. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:2 jako eluentu a získá se 280 mg (výtěžek 34 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,1 - 1,35 (3H, multiplet);
1,75 - 2,6 (4H, multiplet);
2,85 (4H, singlet);
3,4 - 3,75 (1H, multiplet);
3,42 (1H, dublet dubletů, $J = 4,2$ & $11,9$ Hz);
3,9 - 4,3 (5H, multiplet);
4,3 - 4,45 (1H, multiplet);
6,69 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);
7,15 - 7,35 (7H, multiplet).

10(b) (2R,4R)-2-{2-[4-Brom-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-
4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

280 mg (2R,4R)-2-{2-[4-brom-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-
1-ethoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidinu [připraven jak je
popsáno ve stupni (a) shora], 10 ml tetrahydrofuranu a 70 mg
lithiumaluminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se
zpracuje stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (b)
Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí
sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi
methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako
eluentu a získá se 113 mg (výtěžek 46 %) sloučeniny uvedené v
názvu jako bezbarvá pevná látka, tající při teplotě 63 až 66
°C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,7 - 2,05 (3H, multiplet);
2,1 - 2,35 (1H, multiplet);
2,29 (1H, dublet dubletů, $J = 4,9$ & $10,4$ Hz);

2,42 (3H, singlet);
2,7 - 2,95 (1H, multiplet);
2,86 (4H, singlet);
3,52 (1H, dublet dubletů, $J = 6,1 \text{ \& } 10,4 \text{ Hz}$);
3,9 - 4,05 (2H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,70 (1H, dublet, $J = 8,4 \text{ Hz}$);
7,15 - 7,35 (7H, multiplet).

Příklad 11

(2R,4R)-4-Hydroxy-1-methyl-2-{2-[5-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxylethyl]pyrrolidin-hydrochlorid

11(a) (2R,4R)-1-Ethoxykarbonyl-4-benzyloxy-2-{2-[5-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

1000 mg 5-methyl-2-(2-fenylethyl)fenolu se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se nechá reagovat s 580 mg terc.butoxidu draselného a 1620 mg (2S,4R)-4-benzyloxy-2-(2-chlorethyl)-1-ethoxykarbonylpyrrolidinu a potom se extrahuje stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 2. Vzniklá olejovitá substance se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3:1 jako eluentu a získá se 1680 mg (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,1 - 1,35 (3H, multiplet);
1,75 - 2,1 (2H, multiplet);
2,15 - 2,6 (2H, multiplet);
2,32 (3H, singlet);
2,86 (4H, singlet);
3,42 (1H, dublet dubletů, $J = 4,7 \text{ \& } 11,9 \text{ Hz}$);
3,55 - 4,3 (7H, multiplet);
4,44 (2H, singlet);

6,6 - 6,75 (1H, multiplet);
6,99 (1H, dublet, $J = 7,4$ Hz);
7,1 - 7,4 (10H, multiplet).

11(b) (2R,4R)-1-Ethoxykarbonyl-4-hydroxy-2-{2-[5-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

1680 mg (2R,4R)-1-ethoxykarbonyl-4-benzyloxy-2-{2-[5-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 15 ml ethanolu a potom se přidá ke vzniklému roztoku 200 mg 10% hmot./hmot. palladia na uhlí jako katalyzátoru. Vzniklá suspenze se míchá pod atmosférou vodíku a při atmosférickém tlaku a při teplotě 60 °C po dobu 1,5 hodiny. Ke konci této doby se katalyzátor odstraní filtrací a reakční roztok se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Vzniklý koncentrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:2 jako eluentu a získá se 1150 mg (výtěžek 85 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,1 - 1,35 (3H, multiplet);
1,7 - 2,25 (3H, multiplet);
2,25 - 2,65 (1H, multiplet);
2,32 (3H, singlet);
2,86 (4H, singlet);
3,4 - 3,8 (1H, multiplet);
3,44 (1H, dublet dubletů, $J = 4,3$ & 11,9 Hz);
3,95 - 4,3 (3H, multiplet);
4,01 (2H, triplet, $J = 5,9$ Hz);
4,3 - 4,45 (1H, multiplet);
6,6 - 6,75 (2H, multiplet);
6,99 (1H, dublet, $J = 7,5$ Hz);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

11(c) (2R,4R)-4-Hydroxy-1-methyl-2-{2-[5-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

1150 mg (2R,4R)-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxy-2-{2-[5-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora], 18 ml tetrahydrofuranu a 330 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se zpracuje stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 10:1 jako eluentu a získá se 776 mg (výtěžek 80 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,6 - 1,8 (1H, multiplet);
1,85 - 2,0 (2H, multiplet);
2,15 - 2,35 (1H, multiplet);
2,20 (1H, dublet dubletů, $J = 5,4$ & $10,0$ Hz);
2,33 (3H, singlet);
2,38 (3H, singlet);
2,6 - 2,8 (1H, multiplet);
2,87 (4H, singlet);
3,47 (1H, dublet dubletů, $J = 6,4$ & $10,0$ Hz);
3,9 - 4,1 (2H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,6 - 6,75 (2H, multiplet);
7,00 (1H, dublet, $J = 7,4$ Hz);
7,15 - 7,35 (5H, multiplet).

11(d) (2R,4R)-4-Hydroxy-1-methyl-2-{2-[5-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin-hydrochlorid

776 mg (2R,4R)-4-hydroxy-1-methyl-2-{2-[5-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (c) shora] se rozpustí v 10 ml ethylacetátu

a potom se přidá ke vzniklému roztoku 0,57 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá pevná látka se rozpustí v malém množství (přibližně 0,5 ml) methylenchloridu a po přidání 5 ml diethyletheru se vzniklý roztok nechá stát okolo 10 minut. Vysražené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 788 mg (výtěžek 92 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly tající při teplotě 97 až 100 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2,0 - 2,2 (1H, multiplet);
2,25 - 2,65 (3H, multiplet);
2,33 (3H, singlet);
2,84 (4H, singlet);
2,85 (3H, singlet);
2,98 (1H, dublet, J = 12,6 Hz);
3,75 - 4,1 (3H, multiplet);
4,1 - 4,25 (1H, multiplet);
4,55 - 4,65 (1H, multiplet);
6,66 (1H, singlet);
6,73 (1H, dublet, J = 7,4 Hz);
7,01 (1H, dublet, J = 7,4 Hz);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

Příklad 12

(2R,4R)-4-Hydroxy-1-methyl-2-{2-[4-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin-hydrochlorid

12(a) (2R,4R)-1-Ethoxykarbonyl-4-benzyloxy-2-{2-[4-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

1200 mg 4-methyl-2-(2-fenylethyl)fenolu se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se nechá reagovat se 700 mg terc.butoxidu draselného a 1600 mg (2S,4R)-4-benzyloxy-2-(2-chlorethyl)-1-ethoxykarbonylpyrrolidinu a extrahuje se

stejným způsobem, jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 2. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3:1 jako eluentu a získá se 1820 mg (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,1 - 1,35 (3H, multiplet);
1,7 - 2,1 (2H, multiplet);
2,2 - 2,6 (2H, multiplet);
2,26 (3H, singlet);
2,87 (4H, singlet);
3,42 (1H, dublet dubletů, $J = 4,7$ & $11,9$ Hz);
3,55 - 4,3 (7H, multiplet);
4,44 (2H, singlet);
6,72 (1H, dublet, $J = 7,8$ Hz);
6,9 - 7,0 (2H, multiplet);
7,1 - 7,4 (10H, multiplet).

12(b) (2R,4R)-1-Ethoxykarbonyl-4-hydroxy-2-{2-[4-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxylethyl]pyrrolidin

1820 mg (2R,4R)-1-ethoxykarbonyl-4-benzyloxy-2-{2-[4-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxylethyl]pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 20 ml ethanolu a potom se přidá ke vzniklému roztoku 200 mg 10% hmot./hmot. palladia na uhlí jako katalyzátoru. Vzniklá směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Ke konci této doby se katalyzátor odstraní filtrací a reakční směs se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Vzniklý koncentrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:2 jako eluentu a získá se 1410 mg (výtěžek 95 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,1 - 1,35 (3H, multiplet);
1,75 - 2,3 (3H, multiplet);
2,25 (3H, singlet);
2,3 - 2,6 (1H, multiplet)
2,86 (4H, singlet);
3,4 - 3,8 (1H, multiplet);
3,42 (1H, dublet dubletů, $J = 4,4$ & $11,9$ Hz);
3,98 (2H, triplet, $J = 5,9$ Hz);
4,05 - 4,3 (1H, multiplet);
4,12 (2H, kvartet, $J = 7,1$ Hz);
4,3 - 4,45 (1H, multiplet);
6,72 (1H, dublet, $J = 7,9$ Hz);
6,9 - 7,0 (2H, multiplet);
7,15 - 7,35 (5H, multiplet).

12(c) (2R,4R)-4-Hydroxy-1-methyl-2-{2-[4-methyl-2-(2-fenyl-ethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

1410 mg (2R,4R)-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxy-2-{2-[4-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora], 20 ml tetrahydrofuranu a 400 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se zpracuje stejným postupem jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 884 mg (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,55 - 1,8 (1H, multiplet);
1,8 - 2,0 (2H, multiplet);
2,15 - 2,3 (1H, multiplet);
2,20 (1H, dublet dubletů, $J = 5,5$ & $10,1$ Hz);
2,26 (3H, singlet);

2,38 (3H, singlet);
2,6 - 2,8 (1H, multiplet);
2,87 (4H, singlet);
3,47 (1H, dublet dubletů, $J = 6,3 \text{ \& } 10,1 \text{ Hz}$);
3,9 - 4,1 (2H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,74 (1H, dublet, $J = 8,9 \text{ Hz}$);
6,9 - 7,0 (2H, multiplet);
7,15 - 7,35 (5H, multiplet).

12(d) (2R,4R)-4-Hydroxy-1-methyl-2-{2-[4-methyl-2-(2-fenyl-ethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin-hydrochlorid

884 mg (2R,4R)-4-hydroxy-1-methyl-2-{2-[4-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (c)] shora se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a potom se přidá ke vzniklému roztoku 0,65 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Rozpouštědlo se odstraní ze vzniklého roztoku odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá pevná látka se rozpustí v malém množství methylenchloridu a po přidání 10 ml ethylacetátu se nechá stát při teplotě místnosti 10 minut. Vysražené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 905 mg (výtěžek 92 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly tající při teplotě 136 až 138 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,0 - 2,2 (1H, multiplet);
2,25 - 2,65 (3H, multiplet);
2,27 (3H, singlet);
2,83 (3H, singlet);
2,86 (4H, singlet);
2,94 (1H, dublet, $J = 12,7 \text{ Hz}$);
3,7 - 3,9 (1H, multiplet);
3,9 - 4,1 (2H, multiplet);
4,1 - 4,25 (1H, multiplet);
4,55 - 4,65 (1H, multiplet);

6,73 (1H, dublet, $J = 7,9$ Hz);
6,95 - 7,05 (2H, multiplet);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

Příklad 13

(2R,4R)-4-Hydroxy-1-methyl-2-{2-[6-methyl-2-(2-fenylethyl)-fenoxy]ethyl}pyrrolidin-hydrochlorid

13(a) (2R,4R)-1-Ethoxykarbonyl-4-benzyloxy-2-{2-[6-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

1200 mg 6-methyl-2-(2-fenylethyl)fenolu se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se nechá reagovat se 700 mg terc.butoxidu draselného a 1600 mg (2S,4R)-4-benzyloxy-2-(2-chlorethyl)-1-ethoxykarbonylpyrrolidinu a extrahuje se stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 2. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3:1 jako eluentu a získá se 2260 mg (výtěžek 90 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,23 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
1,75 - 2,1 (2H, multiplet);
2,2 - 2,6 (2H, multiplet);
2,28 (3H, singlet);
2,90 (4H, singlet);
3,42 (1H, dublet dubletů, $J = 4,5$ & $11,9$ Hz);
3,55 - 3,9 (3H, multiplet);
4,05 - 4,3 (2H, multiplet);
4,12 (2H, kvartet, $J = 7,0$ Hz);
4,35 - 4,6 (2H, multiplet);
6,9 - 7,1 (3H, multiplet);
7,1 - 7,4 (10H, multiplet).

13 (b) (2R,4R)-1-Ethoxykarbonyl-4-hydroxy-2-{2-[6-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

2260 mg (2R,4R)-1-ethoxykarbonyl-4-benzyloxy-2-{2-[6-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni a shora] se rozpustí ve 20 ml ethanolu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 300 mg 10% hmot./hmot. palladia na uhlí jako katalyzátoru. Vzniklá směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku a při teplotě 60 °C po dobu 1,5 hodiny. Ke konci této doby se katalyzátor odstraní filtrací a reakční směs se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Vzniklý koncentrát se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:2 jako eluentu a získá se 1840 mg (kvantitativní výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,15 - 1,2 (3H, multiplet);
1,75 - 2,05 (2H, multiplet);
2,05 - 2,25 (1H, multiplet);
2,38 (3H, singlet);
2,35 - 2,6 (1H, multiplet);
2,90 (4H, singlet);
3,4 - 3,9 (3H, multiplet);
3,42 (1H, dublet dubletů, J = 4,2 & 11,9 Hz);
4,0 - 4,25 (3H, multiplet);
4,3 - 4,45 (1H, multiplet);
6,9 - 7,1 (3H, multiplet);
7,05 - 7,35 (5H, multiplet).

13 (c) (2R,4R)-4-Hydroxy-1-methyl-2-{2-[6-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

1840 mg (2R,4R)-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxy-2-{2-[6-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak

je popsáno ve stupni (b) shora], 20 ml tetrahydrofuranu a 530 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se zpracuje stejným způsobem, jak je uvedeno ve stupni (b)

Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 1050 mg (výtěžek 67 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,55 - 1,75 (1H, multiplet);
1,8 - 2,0 (2H, multiplet);
2,18 (1H, dublet dubletů, $J = 5,6$ & $10,0$ Hz);
2,2 - 2,35 (1H, multiplet);
2,30 (3H, singlet);
2,37 (3H, singlet);
2,6 - 2,75 (1H, multiplet);
2,91 (4H, singlet);
3,43 (1H, dublet dubletů, $J = 6,3$ & $10,0$ Hz);
3,78 (2H, triplet, $J = 6,6$ Hz);
4,3 - 4,55 (1H, multiplet);
6,95 (1H, dublet dubletů, $J = 6,0$ & $8,6$ Hz);
7,0 - 7,1 (2H, multiplet);
7,15 - 7,35 (5H, multiplet).

13(d) (2R,4R)-4-Hydroxy-1-methyl-2-{2-[6-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin-hydrochlorid

1050 mg (2R,4R)-4-hydroxy-1-methyl-2-{2-[6-methyl-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (c) shora] se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a potom se přidá ke vzniklému roztoku 0,77 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Ke vzniklé pevné látce se přidá 20 ml ethylacetátu a směs se nechá stát při teplotě místnosti přibližně 10 minut.

Vysrážené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se

získá 1024 mg (výtěžek 88 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 114 až 115 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2,0 - 2,1 (1H, multiplet);
2,25 - 2,45 (1H, multiplet);
2,27 (3H, multiplet);
2,35 (1H, dublet dubletů, J = 5,7 & 13,7 Hz);
2,45 - 2,65 (1H, multiplet);
2,7 - 3,1 (5H, multiplet);
2,90 (3H, singlet);
3,7 - 4,0 (3H, multiplet);
4,0 - 4,2 (1H, multiplet);
4,5 - 4,65 (1H, multiplet);
6,9 - 7,1 (3H, multiplet);
7,15 - 7,35 (5H, multiplet).

Příklad 14

(2R,4R)-4-Hydroxy-2-{2-[4-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

14(a) (2R,4R)-1-Ethoxykarbonyl-4-hydroxy-2-{2-[4-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidin

1130 mg 4-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenolu se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a nechá se reagovat se 610 mg terc.butoxidu draselného a 1000 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxypyrrolidinu a extrahuje se stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 2. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:2 jako eluentu a získá se 448 mg (výtěžek 24 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1,1 - 1,35 (3H, multiplet);
1,7 - 2,1 (2H, multiplet);
2,1 - 2,25 (1H, multiplet);
2,25 - 2,6 (1H, multiplet);
2,88 (4H, singlet);
3,44 (1H, dublet dubletů, $J = 4,4$ & $11,9$ Hz);
3,45 - 3,75 (1H, multiplet);
3,73 (3H, singlet);
3,97 (2H, triplet, $J = 6,1$ Hz);
4,05 - 4,3 (3H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,65 - 6,85 (3H, multiplet);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

14(b) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-{2-[4-methoxy-2-(2-fenylethyl)-
fenoxy]ethyl}methylpyrrolidin

448 mg (2R,4R)-1-ethoxykarbonyl-4-hydroxy-2-{2-[4-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}pyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora], 10 ml tetrahydrofuranu a 120 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se zpracuje stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 144 mg (výtěžek 37 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,6 - 1,8 (1H, multiplet);
1,85 - 2,00 (2H, multiplet);
2,1 - 2,3 (1H, singlet);
2,22 (1H, dublet dubletů, $J = 5,1$ & $10,2$ Hz);
2,39 (3H, singlet);
2,6 - 2,8 (1H, multiplet);
2,88 (4H, singlet);

3,48 (1H, dublet dubletů, $J = 6,3 \text{ \& } 10,2 \text{ Hz}$);
3,74 (3H, singlet);
3,85 - 4,05 (2H, multiplet);
4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,65 - 6,85 (3H, multiplet);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

14(c) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-{2-[4-methoxy-2-(2-fenylethyl)-fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

144 mg (2R,4R)-4-hydroxy-2-{2-[4-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 5 ml ethylacetátu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 0,10 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá olejovitá látka se rozpustí v 1 ml methylenchloridu a ke vzniklému roztoku se přidá diethylether až se stane kalným. Kalný roztok se nechá stát při teplotě místnosti 10 minut. Vysrážené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 137 mg (výtěžek 86 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 63 až 65 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,05 - 2,2 (1H, multiplet);
2,30 (1H, dublet dubletů, $J = 5,8 \text{ \& } 13,9 \text{ Hz}$);
2,35 - 2,65 (2H, multiplet);
2,8 - 3,0 (1H, multiplet);
2,85 (3H, singlet);
2,87 (4H, singlet);
3,74 (3H, singlet);
3,7 - 4,2 (4H, multiplet);
4,55 - 4,65 (1H, multiplet);
6,65 - 6,85 (2H, multiplet);
6,72 (1H, singlet);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

Příklad 15

(2R,4R)-4-Hydroxy-2-{2-[5-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

15(a) (2R,4R)-4-Dimethylkarbamoyloxy-2-{2-[5-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-oktyloxykarbonylpyrrolidin

670 mg 5-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenolu (připraven jak je popsáno v Přípravě 1) se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se nechá reagovat s 360 mg terc.butoxidu draselného a 1000 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-4-dimethylkarbamoyloxy-1-oktyloxykarbonylpyrrolidinu a extrahuje se stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 2. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1 jako eluentu a získá se 1500 mg (výtěžek 99 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0,8 - 0,95 (3H, multiplet);
1,15 - 1,45 (10H, multiplet);
1,15 - 1,75 (2H, multiplet);
1,75 - 2,15 (2H, multiplet);
2,25 - 2,8 (2H, multiplet);
2,7 - 3,0 (4H, multiplet);
2,83 (6H, singlet);
3,5 - 3,9 (1H, multiplet);
3,53 (1H, dublet dubletů, J = 4,3 & 12,6 Hz);
3,78 (3H, singlet);
3,9 - 4,3 (5H, multiplet);
5,1 - 5,25 (1H, multiplet);
6,35 - 6,5 (2H, multiplet);
6,98 (1H, dublet, J = 8,1 Hz);
7,1 - 7,3 (5H, multiplet).

15(b) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-{2-[5-methoxy-2-(2-fenylethyl)-fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidin

1500 mg (2R,4R)-4-dimethylkarbamoyloxy-2-{2-[5-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-oktyloxykarbonylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora], 25 ml tetrahydrofuranu a 310 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se zpracuje stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 385 mg (výtěžek 41 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,6 - 1,8 (1H, multiplet);
1,8 - 2,0 (2H, multiplet);
2,15 - 2,3 (1H, multiplet);
2,20 (1H, dublet dubletů, $J = 5,5$ & $10,1$ Hz);
2,38 (3H, singlet);
2,6 - 2,75 (1H, multiplet);
2,84 (4H, singlet);
3,46 (1H, dublet dubletů, $J = 6,4$ & $10,1$ Hz);
3,79 (3H, singlet);
3,9 - 4,1 (2H, multiplet);
4,53 - 4,5 (1H, multiplet);
6,35 - 6,5 (2H, multiplet);
7,00 (1H, dublet, $J = 8,0$ Hz);
7,05 - 7,35 (5H, multiplet).

15(c) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-{2-[5-methoxy-2-(2-fenylethyl)-fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

385 mg (2R,4R)-4-hydroxy-2-{2-[5-methoxy-2-(2-fenylethyl)-fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 5 ml dioxanu a potom se ke

vzniklému roztoku přidá 0,27 ml 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Vzniklá olejovitá látka se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a nechá se stát při teplotě místnosti přibližně 10 minut. Vysrážené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 385 mg (výtěžek 91 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 108 až 110 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2,0 - 2,2 (1H, multiplet);
2,3 - 2,65 (2H, multiplet);
2,31 (1H, dublet dubletů, J = 5,9 & 13,8 Hz);
2,83 (4H, singlet);
2,84 (4H, singlet);
2,96 (1H, dublet, J = 12,3 Hz);
3,75 - 3,9 (1H, multiplet);
3,79 (3H, singlet);
3,9 - 4,2 (3H, multiplet);
4,55 - 4,65 (1H, multiplet);
6,4 - 6,5 (2H, multiplet);
7,01 (1H, dublet, J = 7,9 Hz);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

Příklad 16

(2R,4R)-4-Hydroxy-2-{2-[6-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]-ethyl}-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

16(a) (2R,4R)-4-Dimethylkarbamoyloxy-2-{2-[6-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-oktyloxykarbonylpyrrolidin

670 mg 6-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenolu se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se nechá reagovat s 360 mg terc.butoxidu draselného a 1000 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-4-dimethylkarbamoyloxy-1-oktyloxykarbonylpyrrolidinu a extrahuje se stejným způsobem, jak je popsáno ve stupni (a)

Příkladu 2. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití objemové směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1 jako eluentu a získá se 1500 mg (99% výtěžek) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0,8 - 0,95 (3H, multiplet);
1,15 - 1,45 (10H, multiplet);
1,5 - 1,7 (2H, multiplet);
1,75 - 2,05 (1H, multiplet);
2,05 - 2,2 (1H, multiplet);
2,25 - 2,6 (2H, multiplet);
2,75 - 3,0 (4H, multiplet);
2,90 (6H, singlet);
3,5 - 3,9 (1H, multiplet);
3,55 (1H, dublet dubletů, $J = 4,3$ & $12,6$ Hz);
3,83 (3H, singlet);
3,9 - 4,3 (5H, multiplet);
5,1 - 5,25 (1H, multiplet);
6,7 - 6,8 (2H, multiplet);
6,96 (1H, triplet, $J = 7,9$ Hz);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

16(b) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-{2-[6-methoxy-2-(2-fenylethyl)-fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidin

1500 mg (2R,4R)-4-dimethylkarbamoyloxy-2-{2-[6-methoxy-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-oktyloxykarbonylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora], 25 ml tetrahydrofuranu a 300 mg lithiualuminiumhydridu se nechá reagovat společně a potom se zpracuje stejným způsobem, jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 522 mg (výtěžek

59 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,55 - 1,75 (1H, multiplet);
1,8 - 2,0 (1H, multiplet);
2,15 - 2,4 (1H, multiplet);
2,18 (1H, dublet dubletů, $J = 5,4$ & $10,1$ Hz);
2,37 (3H, singlet);
2,6 - 2,75 (1H, multiplet);
2,8 - 3,0 (4H, multiplet);
3,45 (1H, dublet dubletů, $J = 6,4$ & $10,1$ Hz);
3,84 (3H, singlet);
3,85 - 4,05 (2H, multiplet);
4,3 - 4,45 (1H, multiplet);
6,7 - 6,85 (2, multiplet);
6,97 (1H, triplet, $J = 7,8$ Hz);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

16(c) (2R,4R)-4-Hydroxy-2-{2-[6-methoxy-2-(2-fenylethyl)-fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

552 mg (2R,4R)-4-hydroxy-2-{2-[6-methoxy-2-(2-fenyl-ethyl)fenoxy]ethyl}-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a potom se přidá ke vzniklému roztoku 0,39 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá olejovitá látka se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a nechá se stát při teplotě místnosti 10 minut. Vysražené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 424 mg (výtěžek 70 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 70 až 72 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,05 - 2,2 (1H, multiplet);
2,2 - 2,6 (2H, multiplet);

2,44 (1H, dublet dubletů, $J = 5,7$ & $13,9$ Hz);
2,8 - 3,1 (1H, multiplet);
2,89 (4H, singlet);
2,93 (3H, singlet);
3,75 - 3,9 (1H, multiplet);
3,84 (4H, singlet);
3,9 - 4,2 (3H, multiplet);
4,55 - 4,65 (1H, multiplet);
6,75 - 6,85 (2H, multiplet);
7,01 (1H, triplet, $J = 7,9$ Hz);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

Příklad 17

(2R,4R)-2-{2-[5-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

17(a) (2R,4R)-2-{2-[5-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-dimethylkarbamoyloxy-1-oktyloxykarbonylpyrrolidin

680 mg 5-chlor-2-(2-fenylethyl)fenolu (připraven jak je popsáno v Přípravě 9) se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se nechá reagovat s 360 mg terc.butoxidu draselného a 1000 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-4-dimethylkarbamoyloxy-1-oktyloxykarbonylpyrrolidinu a extrahuje se stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 2. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1 jako eluentu a získá se 1,38 g (výtěžek 91 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0,8 - 1,0 (3H, multiplet);
1,15 - 1,45 (10H, multiplet);
1,45 - 1,7 (2H, multiplet);
1,75 - 2,15 (2H, multiplet);

2,25 - 2,7 (2H, multiplet);
2,7 - 3,0 (4H, multiplet);
2,85 (3H, singlet);
2,87 (3H, singlet);
3,53 (1H, dublet dubletů, $J = 4,1$ & $12,6$ Hz);
3,6 - 3,9 (1H, multiplet);
3,9 - 4,3 (5H, multiplet);
5,1 - 5,3 (1H, multiplet);
6,7 - 6,9 (2H, multiplet);
6,97 (1H, dublet, $J = 7,9$ Hz);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

17(b) (2R,4R)-2-{2-[5-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

1380 mg (2R,4R)-2-{2-[5-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]-ethyl}-4-dimethylkarbamoyloxy-1-oktyloxykarbonylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora], 20 ml tetrahydrofuranu a 450 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se zpracuje stejným jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 256 mg (výtěžek 30 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,6 - 1,8 (1H, multiplet);
1,8 - 2,05 (2H, multiplet);
2,1 - 2,3 (1H, multiplet);
2,22 (1H, dublet dubletů, $J = 5,4$ & $10,1$ Hz);
2,39 (3H, singlet);
2,6 - 2,75 (1H, multiplet);
2,8 - 2,95 (4H, multiplet);
3,48 (1H, dublet dubletů, $J = 6,3$ & $10,1$ Hz);
3,9 - 4,1 (2H, multiplet);

4,35 - 4,5 (1H, multiplet);
6,75 - 6,9 (2H, multiplet);
6,99 (1H, dublet, $J = 7,8$ Hz);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

17(c) (2R,4R)-2-{2-[5-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

256 mg (2R,4R)-2-{2-[5-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 5 ml ethylacetátu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,18 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá olejovitá látka se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a nechá se stát při teplotě místnosti. Vysrážené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 183 mg (výtěžek 65 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 99 až 102 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,05 - 2,25 (1H, multiplet);
2,31 (1H, dublet dubletů, $J = 5,9$ & $13,8$ Hz);
2,35 - 2,65 (2H, multiplet);
2,8 - 3,0 (5H, multiplet);
2,86 (3H, singlet);
3,7 - 3,9 (1H, multiplet);
3,9 - 4,25 (3H, multiplet);
4,55 - 4,7 (1H, multiplet);
6,82 (1H, dublet, $J = 1,9$ Hz);
6,85 - 7,0 (1H, multiplet);
7,02 (1H, dublet, $J = 8,0$ Hz);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

Příklad 18

(2R,4R)-2-{2-[6-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-

1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

18(a) (2R,4R)-4-Dimethylkarbamoyloxy-2-{2-[6-fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-oktyloxykarbonylpyrrolidin

520 mg 6-fluor-2-(2-fenylethyl)fenolu (připraven jak je popsáno v přípravě 10) se rozpustí v 10 ml N,N-dimethylacetamidu a potom se nechá reagovat s 300 mg terc.butoxidu draselného a 820 mg (2S,4R)-2-(2-chlorethyl)-4-dimethylkarbamoyloxy-1-oktyloxykarbonylpyrrolidinu a extrahuje se stejným způsobem jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 2. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 jako eluentu a získá se 984 mg (výtěžek 81 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0,8 - 0,95 (3H, multiplet);
1,15 - 1,45 (10H, multiplet);
1,55 - 1,7 (2H, multiplet);
1,7 - 2,0 (1H, multiplet);
2,0 - 2,15 (1H, multiplet);
2,25 - 2,6 (2H, multiplet);
2,75 - 3,0 (4H, multiplet);
2,89 (6H, singlet);
3,54 (1H, dublet dubletů, J = 4,3 & 12,5 Hz);
3,6 - 3,9 (1H, multiplet);
3,95 - 4,25 (5H, multiplet);
5,1 - 5,3 (1H, multiplet);
6,8 - 7,0 (3H, multiplet);
7,1 - 7,3 (5H, multiplet).

18(b) (2R,4R)-2-{2-[6-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin

984 mg (2R,4R)-4-dimethylkarbamoyloxy-2-{2-[6-fluor-2-

(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-1-oktyloxykarbonylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora], 20 ml tetrahydrofuranu a 200 mg lithiualuminiumhydridu se nechá spolu reagovat a potom se zpracuje stejným jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1. Takto získaná koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 319 mg (výtěžek 53 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,55 - 1,75 (1H, multiplet);
1,8 - 2,0 (2H, multiplet);
2,15 - 2,35 (1H, multiplet);
2,19 (1H, dublet dubletů, $J = 5,4$ & $10,1$ Hz);
2,37 (3H, singlet);
2,6 - 2,75 (1H, multiplet);
2,8 - 3,0 (4H, multiplet);
3,45 (1H, dublet dubletů, $J = 6,3$ & $10,1$ Hz);
3,95 - 4,15 (2H, multiplet);
4,35 - 4,45 (1H, multiplet);
6,85 - 7,0 (3H, multiplet);
7,15 - 7,35 (5H, multiplet).

18(c) (2R,4R)-2-{2-[6-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

319 mg (2R,4R)-2-{2-[6-fluor-2-(2-fenylethyl)fenoxy]ethyl}-4-hydroxy-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,23 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá olejovitá látka se rozpustí v ethylacetátu a nechá se stát při teplotě místnosti. Vysrážené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 320 mg (výtěžek 91 %) sloučeniny uvedené v

názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 136 až 138 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2,0 - 2,2 (1H, multiplet);
2,2 - 2,6 (3H, multiplet);
2,8 - 3,1 (5H, multiplet);
2,92 (3H, singlet);
3,8 - 4,25 (4H, multiplet);
4,55 - 4,7 (1H, multiplet);
6,85 - 7,05 (3H, multiplet);
7,1 - 7,4 (5H, multiplet).

Příklad 19

(2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]-fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

19(a) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)-ethyl]fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin

513 mg (2R,4R)-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 4] se rozpustí v 10 ml pyridinu a potom se ke vzniklé směsi přidá za míchání a při teplotě místnosti 652 mg anhydridu kyseliny laurové a 48 mg 4-dimethylaminopyridinu. Vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut a potom se míchá při teplotě 40 °C po dobu 1 hodiny. Ke konci této doby se přidá okolo 100 ml ethylacetátu a reakční směs se promyje dvakrát 1N kyselinou chlorovodíkovou a potom jednou nasyceným roztokem chloridu sodného. Ethylacetátová vrstva se suší přes bezvodý síran hořečnatý a potom se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Vzniklá olejovitá látka se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 684 mg (výtěžek 91 %) sloučeniny uvedené

v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0,88 (3H, triplet, $J = 6,6$ Hz);
1,15 - 1,4 (16H, multiplet);
1,45 - 1,85 (3H, multiplet);
1,85 - 2,1 (2H, multiplet);
2,15 - 2,3 (2H, multiplet);
2,22 (2H, triplet, $J = 7,6$ Hz);
2,38 (3H, singlet);
2,55 - 2,7 (1H, multiplet);
2,7 - 3,0 (4H, multiplet);
3,60 (1H, dublet dubletů, $J = 6,6$ & 10,7 Hz);
3,83 (3H, singlet);
3,85 - 4,05 (2H, multiplet);
5,05 - 5,2 (1H, multiplet);
6,6 - 7,05 (6H, multiplet).

19(b) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)-ethyl]fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

684 mg (2R,4R)-2-[2-{4-fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxy)-fenyl]ethyl]fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 10 ml dioxanu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,45 ml 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu. Roztok se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá hexan a vysrážené krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 485 mg (výtěžek 67 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvé krystaly, tající při teplotě 49 až 53 °C.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0,88 (3H, triplet, $J = 6,6$ Hz);
1,1 - 1,14 (16H, multiplet);
1,4 - 1,7 (2H, multiplet);
2,21 (2H, triplet, $J = 7,6$ Hz);

2,3 - 2,5 (2H, multiplet);
2,5 - 2,7 (2H, multiplet);
2,75 - 3,0 (5H, multiplet);
2,86 (3H, singlet);
3,45 - 3,7 (1H, multiplet);
3,83 (3H, singlet);
3,9 - 4,05 (1H, multiplet);
4,1 - 4,25 (1H, multiplet);
4,25 - 4,45 (1H, multiplet);
5,3 - 5,4 (1H, multiplet);
6,55 - 7,05 (6H, multiplet).

Příklad 20

(2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-
fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

20(a) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-
fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin.

1,13 g (2R,4R)-2-[2-{4-fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)-
ethyl]fenoxy}ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidinu [připraven
jak je popsáno ve stupni (b) Příkladu 1], 1,50 g anhydridu
kyseliny laurové a 0,11 g dimethylaminopyridinu se nechá spolu
reagovat v 20 ml pyridinu a extrahuje se stejným způsobem,
jak je popsáno ve stupni (a) Příkladu 21. Vzniklá olejovitá
látká se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za
použití směsi methylenchloridu a methanolu v objemovém poměru
5:1 a získá se 1,34 g (výtěžek 80%) sloučeniny uvedené v
názevu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0,88 (3H, triplet, J = 6,6 Hz);
1,15 - 1,4 (16H, multiplet);
1,45 - 1,8 (3H, multiplet);
1,85 - 2,1 (2H, multiplet);

2,15 - 2,3 (2H, multiplet);
2,21 (2H, triplet, $J = 7,6$ Hz);
2,39 (3H, singlet);
2,6 - 2,75 (1H, multiplet);
2,75 - 3,0 (4H, multiplet);
3,62 (1H, dublet dubletů, $J = 6,6$ & $10,8$ Hz);
3,78 (3H, singlet);
3,85 - 4,1 (2H, multiplet);
5,05 - 5,2 (1H, multiplet);
6,7 - 6,9 (6H, multiplet);
7,15 - 7,25 (1H, multiplet).

20(b) (2R,4R)-2-[2-{4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin-hydrochlorid

1,34 g (2R,4R)-2-[2-{4-fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-fenoxy}ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidinu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 15 ml dioxanu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,90 ml 4N roztoku chlorovodíku v dioxanu. Roztok se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Vzniklý zbytek se čistí dekantací 3x hexanem a vzniklá olejovitá látka se suší ve vakuu a získá se 1,39 g (výtěžek 97 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Infračervené absorpční spektrum (film) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

1739, 1601, 1584, 1499, 1468, 1456, 1258, 1216, 1156.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0,88 (3H, triplet, $J = 6,6$ Hz);
1,1 - 1,4 (16H, multiplet);
1,4 - 1,8 (2H, multiplet);
2,15 (2H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
2,25 - 2,5 (2H, multiplet);
2,5 - 2,7 (2H, multiplet);
2,75 - 3,0 (5H, multiplet);

2,86 (3H, singlet);
3,6 - 3,85 (1H, multiplet);
3,78 (3H, singlet);
3,85 - 4,05 (1H, multiplet);
4,1 - 4,3 (1H, multiplet);
4,35 (1H, dublet dubletů, $J = 5,7$ & $13,5$ Hz);
5,3 - 5,4 (1H, multiplet);
6,65 - 7,0 (6H, multiplet);
7,21 (1H, triplet, $J = 7,8$ Hz).

Příprava 1

5-Methoxy-2-(fenylethyl)fenol

3,0 g 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehydu se rozpustí ve 30 ml acetonitrilu a ke vzniklému roztoku se přidá 9,2 g benzyltrifenylfosfoniumchloridu. Vzniklá směs se míchá při teplotě $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut a potom se přidá 3,53 ml 1,8-diazabicyklo [5.4.0]-7-undecenu (DBU). Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem 1 hodinu. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo odpařováním za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá ethylacetát a voda. Ethylacetátová vrstva se oddělí a koncentruje se odpařením za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 jako eluentu a získá se 4,37 g pevné látky. Tato pevná látka se rozpustí v 50 ml ethanolu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 0,5 g 5% hmot./hmot. palladiové černě. Reakční směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku a při teplotě $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 hodin. Ke konci této doby se odstraní katalyzátor filtrací. Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu směsí hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3:1 jako eluentu a získá se 1,60 g (výtěžek 36 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,75 - 2,95 (4H, multiplet);
3,74 (3H, singlet);
4,87 (1H, singlet);
6,33 (1H, dublet, $J = 2,5$ Hz);
6,42 (1H, dublet dubletů, $J = 2,5$ & 8,3 Hz);
6,97 (1H, dublet, $J = 8,3$ Hz);
7,15 - 7,35 (5H, multiplet).

Příprava 2

4-Brom-2-(2-fenylethyl)fenol

6,0 g 2-hydroxy-5-brombenzaldehydu se rozpustí v 70 ml acetonitrilu a ke vzniklému roztoku se přidá 13,9 g benzyltrifenylfosfoniumchloridu. Vzniklá směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu 15 minut a potom se přidá 5,3 ml DBU. Reakční směs se potom zahřívá pod zpětným chladičem 1 hodinu. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo odpařením za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá ethylacetát a voda. Ethylacetátová vrstva se oddělí a koncentruje se odpařením za sníženého tlaku. Potom se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 jako eluentu a získá se 7,44 g pevné látky. Pevná látka se rozpustí v 150 ml ethanolu a potom se přidá ke vzniklému roztoku 0,8 g tris(trifenylfosfin)rhodium(I) chloridu. Reakční směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku při teplotě 50 °C po dobu 24 hodin. K reakční směsi se přidá nasycený vodný roztok hydrogensířičitanu sodného a směs se míchá okolo 10 minut. Vzniklé nerozpustné látky se odstraní filtrací za použití Celitu (ochranná známka). Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3:1 jako eluentu a získá se 7,13 g (výtěžek 86 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,75 - 3,0 (4H, multiplet);
5,13 (1H, singlet);
6,61 (1H, dublet, $J = 8,5$ Hz);
7,1 - 7,35 (7H, multiplet).

Příprava 3

4-Fluor-2-(2-fenylethyl)fenol

0,91 g benzaldehydu, 4,00 g 5-fluor-2-methoxymethoxy-benzyltrifenylfosfoniumchloridu (připraven jak je popsáno v Přípravě 8) a 1,28 DBU se nechá spolu reagovat ve 40 ml acetonitrilu. Směs se potom zpracuje a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 10:1 jako eluentu stejným způsobem jak je popsáno v Přípravě 2 a získá se 2,04 g olejovité látky. 2,03 g této olejovité látky se rozpustí v 12 ml objemové směsi benzenu a ethanolu v poměru 1:2 a potom se ke vzniklému roztoku přidá 0,30 g tris-(trifenylfosfin)-rhodium(I)chloridu. Vzniklá směs se míchá pod atmosférou vodíku a při atmosférickém tlaku při 60 °C po dobu 8 hodin. Ke konci této doby se reakční směs filtruje přes Celit (ochranná známka). Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 10:1 jako eluentu. Čistá látka se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a potom se přidá ke vzniklé směsi za chlazení ledem 10 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Vzniklá směs se nechá stát při teplotě místnosti 2 hodiny a potom se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 1,45 g (výtěžek 79 %) sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,8 - 3,0 (4H, multiplet);
4,43 (1H, singlet);
6,6 - 6,9 (3H, multiplet);
7,1 - 7,35 (5H, multiplet).

Příprava 4

4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]fenol

312 mg 2-hydroxy-5-fluorbenzaldehydu, 1110 mg 3-methoxybenzyltrifenylfosfoniumchloridu a 0,37 ml DBU se nechá spolu reagovat v 20 ml acetonitrilu a potom se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 jako eluentu stejným způsobem jak je popsáno v Přípravě 2 a získá se 526 mg pevné látky. Tato pevná látka se rozpustí v 12 ml směsi benzenu a ethanolu v objemovém poměru 1:2 a ke vzniklému roztoku se přidá 52 mg tris-(trifenylfosfin)rhodium(I) chloridu. Reakční směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku při teplotě místnosti po dobu 7 hodin. K reakční směsi se přidá nasycený vodný roztok hydrogensířičitanu sodného a směs se míchá okolo 10 minut. Vzniklé nerozpustné látky se odstraní filtrací za použití Celitu (ochranná známka). Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 jako eluentu a získá se 404 mg (výtěžek 75 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,88 (4H, singlet);
3,78 (3H, singlet);
4,52 (1H, singlet);
6,65 - 6,85 (6H, multiplet);
7,21 (1H, triplet, $J = 7,5$ Hz).

Příprava 5

4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenol

5(a) Methoxymethyl-{4-fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)-ethyl]fenyl}ether

547 mg 4-fluor-3-methoxybenzaldehydu, 1990 mg 5-fluor-2-methoxymethoxybenzyltrifenylfosfoniumchloridu (připraven jak je popsáno v Přípravě 8) a 0,58 ml DBU se nechá spolu reagovat v 30 ml acetonitrilu a potom se zpracuje a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 4:1 jako eluentu stejným způsobem jak je popsáno v Přípravě 2 a získá se 948 mg olejovité látky. 936 mg této olejovité látky se rozpustí v 9 ml směsi benzenu a ethanolu v objemovém poměru 1:2 a ke vzniklému roztoku se přidá 155 mg tris-(trifenylfosfin)rhodium(I) chloridu. Reakční směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku při teplotě 60 °C po dobu 14 hodin. K reakční směsi se přidá nasycený vodný roztok hydrogensířičitanu sodného a směs se míchá okolo 10 minut. Vzniklé nerozpustné látky se odstraní filtrací za použití Celitu (ochranná známka). Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 4:1 jako eluentu a získá se 785 mg (výtěžek 73 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2,75 - 3,0 (4H, multiplet);
3,47 (4H, singlet);
3,84 (4H, singlet);
5,12 (2H, singlet);
6,65 - 6,75 (2H, multiplet);
6,75 - 6,9 (2H, multiplet);

6,9 - 7,1 (2H, multiplet).

5(b) 4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenol

770 mg methoxymethyl-{4-fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl)ethyl]fenyl}etheru [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí ve 4 ml ethylacetátu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 4 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Vzniklá směs se nechá stát při teplotě místnosti 2 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3:2 jako eluentu a získá se 631 mg (výtěžek 96 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,87 (4H, singlet);

3,83 (3H, singlet);

4,60 (1H, singlet);

6,6 - 6,85 (5H, multiplet);

6,98 (1H, dublet dubletů, $J = 8,5$ & $11,3$ Hz).

Příprava 6

4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenol

6(a) Methoxymethyl-{4-fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)-ethyl]fenyl}ether

950 mg 4-fluorbenzaldehydu, 3860 mg 5-fluor-2-methoxy-methoxybenzyltrifenylfosfoniumchloridu (připraven jak je popsáno v Přípravě 8) a 1,26 ml DBU se nechá spolu reagovat v 60 ml acetonitrilu a potom se zpracuje a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1 jako eluentu stejným

způsobem jak je popsáno v přípravě 2 a získá se 2030 mg olejovité látky. 1980 mg této olejovité látky se rozpustí v 12 ml směsi benzenu a ethanolu v objemovém poměru 1:2 a ke vzniklému roztoku se přidá 155 mg tris-(trifenylfosfonium)-rhodium(I) chloridu. Reakční směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku při teplotě 60 °C po dobu 20 hodin. Ke konci této doby se reakční roztok filtruje přes infuzóriovou hlinku. Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1 jako eluentu a získá se 1816 mg (výtěžek 87 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,75 - 3,0 (4H, multiplet);

3,47 (3H, singlet);

5,11 (2H, singlet);

6,75 - 6,9 (2H, multiplet);

6,9 - 7,2 (5H, multiplet).

6(b) 4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)ethyl]fenol

1785 mg methoxymethyl-{4-fluor-2-[2-(4-fluorfenyl)-ethyl]fenyl}etheru [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí v 8 ml ethylacetátu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 8 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Vzniklá směs se nechá stát při teplotě místnosti 2 hodiny. Ke konci této doby se reakční směs koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 4:1 jako eluentu a získá se 1483 mg (výtěžek 96 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,75 - 3,0 (4H, multiplet);

4,57 (1H, singlet);
6,6 - 6,85 (3H, multiplet);
6,9 - 7,05 (2H, multiplet);
7,05 - 7,2 (2H, multiplet).

Příprava 7

2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenol

610 mg 3,4-difluorbenzaldehydu, 2000 mg 5-fluor-2-methoxymethoxybenzyltrifenylfosfoniumchloridu a 0,64 ml DBU se nechá spolu reagovat v 20 ml acetonitrilu a potom se zpracuje a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 15:1 jako eluentu stejným způsobem jak je popsáno v přípravě 2 a získá se 1230 mg olejovité látky. Tato olejovitá látka se rozpustí v 10 ml ethanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 300 mg tris-(trifenylfosfin)rhodium(I)chloridu. Reakční směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku při teplotě 60 °C po dobu 14 hodin. Ke konci této doby se reakční roztok filtruje přes Celit (ochranná známka). Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a nechá se absorbovat po určitou dobu na silikagelu. Filtrát se nechá pomalu eluovat za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 4:1 jako eluentu a získá se eluát obsahující sloučeninu uvedenou v názvu. Tento eluát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a po vysušení ve vakuu se získá 1010 mg (výtěžek 93 %) sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2,86 (4H, singlet);
4,60 (1H, singlet);
6,6 - 7,15 (6H, multiplet).

Příprava 8

5-Fluor-2-methoxymethoxybenzyltrifenylfosfoniumchlorid

8(a) 5-Fluor-2-hydroxybenzylalkohol

1,98 g lithiualuminiumhydridu se přidá k 50 ml tetrahydrofuranu a potom se ke vzniklému roztoku přidá při teplotě místnosti a po kapkách roztok 5,44 g 5-fluorsalicylové kyseliny v 50 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se zahřívá pod zpětným chladičem 1 hodinu. Ke konci této doby se směs ochladí a přidá se dekahydrát síranu sodného, aby se rozložil přebytek hydridu. Nerozpustné látky se odstraní filtrací. Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 jako eluentu a získá se 4,72 g (výtěžek 95 %) sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1,69 (1H, triplet, $J = 3,2$ Hz);

4,82 (2H, dublet, $J = 3,2$ Hz);

6,7 - 7,0 (3H, multiplet);

7,17 (1H, singlet).

8(b) 5-Fluor-2-methoxymethoxybenzylalkohol

4,71 g 5-fluor-2-hydroxybenzylalkoholu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí ve 100 ml N,N-dimethylacetamidu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 3,72 g terc.butoxidu draselného. Vzniklá směs se míchá při stejné teplotě 10 minut a potom se při téže teplotě přidá 2,74 ml methoxymethylchloridu. Směs se nechá stát dokud se nedosáhne teploty místnosti a potom se míchá 1 hodinu. K reakčnímu roztoku se přidá 60 ml vody a 300 ml ethylacetátu. Ethylacetátová vrstva se oddělí, promyje se

nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, suší se přes bezvodý síran hořečnatý a koncentruje se odpařením za sníženého tlaku. Koncentrovaná látka se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 3:2 jako eluentu a získá se 4,2 g (výtěžek 69 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,30 (1H, triplet, $J = 6,2$ Hz);
3,49 (4H, singlet);
4,67 (2H, dublet, $J = 6,2$ Hz);
5,19 (2H, singlet);
6,85 - 7,0 (1H, multiplet);
7,0 - 7,15 (2H, multiplet).

8(c) 5-Fluor-2-methoxymethoxybenzylchlorid

4,15 g 5-fluor-2-methoxymethoxybenzylalkoholu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 70 ml tetrahydrofuranu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 6,86 g chloridu uhličitého a 11,69 g trifenylfosfinu v uvedeném pořadí. Vzniklá směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a pak se zahřívá pod zpětným chladičem 5 hodin. Ke konci této doby se odstraní nerozpustné látky filtrací. Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 9:1 jako eluentu a získá se 3,27 g (výtěžek 71 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,50 (3H, singlet);
4,62 (2H, singlet);
5,21 (2H, singlet);
6,9 - 7,05 (1H, multiplet);
7,05 - 7,2 (2H, multiplet).

8(d) 5-Fluor-2-methoxymethoxybenzyltrifenylfosfoniumchlorid

3,25 g 5-fluor-2-methoxymethoxybenzylchloridu [připraven jak je popsáno ve stupni (c) shora] se rozpustí v 50 ml toluenu a ke vzniklému roztoku se přidá 6,25 g trifenylfosfinu. Vzniklá směs se pak zahřívá pod zpětným chladičem 6 hodin. Ke konci této doby se reakční roztok ochladí. Vzniklé krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 5,16 g (výtěžek 70 %) sloučeniny uvedené v názvu. Odděleně, filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a vysražené krystaly se odfiltrují a získá se dalších 0,75 g (celkový výtěžek 80 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,18 (3H, singlet);
4,51 (2H, singlet);
5,60 (2H, dublet, $J = 14,6$ Hz);
6,85 - 6,95 (2H, multiplet);
7,05 - 7,15 (1H, multiplet);
7,55 - 7,85 (15H, multiplet).

Příprava 9

5-Chlor-2-(2-fenylethyl)fenol

1,10 g benzaldehydu, 6,02 g 4-chlor-2-methoxybenzyltrifenylfosfoniumchloridu a 1,81 ml DBU se nechá spolu reagovat ve 20 ml acetonitrilu a potom se zpracuje a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 10:1 jako eluentu, stejným způsobem jak je popsáno v Přípravě 2 a získá se 2,85 g olejovité látky. Tato olejovitá látka se rozpustí v 50 ml ethanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,40 g tris(trifenylfosfin)rhodium(I)chloridu. Vzniklá směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku a při teplotě

50 °C po dobu 14 hodin. Ke konci této doby se reakční roztok filtruje za použití Celitu (ochranná známka). Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se meziprodukt. Tento meziprodukt se rozpustí v 10 ml ethylacetátu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 10 ml 4N roztoku chlorovodíku v ethylacetátu. Reakční směs se nechá stát při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se odstraní rozpouštědlo odpařováním za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 2,40 g (kvantitativní výtěžek sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,75 - 3,0 (4H, multiplet);
6,7 - 6,9 (2H, multiplet);
6,96 (1H, dublet, $J = 8,1$ Hz);
7,1 - 7,53 (5H, multiplet).

Příprava 10

6-Fluor-2-(2-fenethyl)fenol

3,00 g 3-fluor-2-hydroxybenzaldehydu, 9,99 g benzyltrifenylfosfoniumchloridu a 3,83 ml DBU se nechá spolu reagovat v 30 ml acetonitrilu a potom se zpracuje a čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu stejným způsobem jak je popsáno v Přípravě 2 a získá se 4,58 g bezbarvé pevné látky. Tato pevná látka se rozpustí v 50 ml ethanolu a ke vzniklému roztoku se přidá 0,50 g tris(trifenylfosfinrhodium(I)chloridu. Vzniklá směs se míchá pod atmosférou vodíku při atmosférickém tlaku a při teplotě

50 °C po dobu 48 hodin. Ke konci této doby se reakční roztok filtruje za použití Celitu (ochranná známka). Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku a čistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 5:1 jako eluentu a získá se 3,15 g (výtěžek 68 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bezbarvá pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2,8 - 3,05 (4H, multiplet);

6,65 - 7,0 (3H, multiplet);

7,1 - 7,35 (5H, multiplet);

Příprava 11

4-Chlor-2-methoxymethoxybenzyltrifenylfosfoniumchlorid

11(a) 4-Chlor-2-hydroxybenzylalkohol

1,65 g lithiualuminiumhydridu se suspenduje ve 100 ml tetrahydrofuranu a potom se ke vzniklé suspenzi přidá za chlazení ledem po kapkách a za míchání roztok 5,00 g 4-chlorsalicylové kyseliny v 50 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se zahřívá pod zpětným chladičem 1 hodinu. Ke konci této doby se směs ochladí ledem a přidá se dekahydrát síranu sodného, aby se rozložil přebytek hydridu. Nerozpustné látky se odstraní filtrací. Filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 1:1 jako eluentu a získá se 4,00 g (výtěžek 87 %) sloučeniny uvedené v názvu jako pevná látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, hexadeuterovaný dimethyl sulfoxid) δ ppm:

4,43 (2H, singlet);

6,75 - 6,9 (2H, multiplet);

7,28 (1H, dublet, $J = 8,0$ Hz).

11(b) 4-Chlor-2-methoxymethoxybenzylalkohol

4,00 g 4-chlor-2-hydroxybenzylalkoholu [připraven jak je popsáno ve stupni (a) shora] se rozpustí ve 80 ml N,N-dimethylacetamidu a ke vzniklému roztoku se přidá za chlazení ledem 2,83 g terc.butoxidu draselného a vzniklá směs se míchá při stejné teplotě 10 minut. Potom se přidá k reakční směsi za chlazení 2,09 ml methoxymethylchloridu a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Ke konci této doby se přidá 60 ml vody a 300 ml ethylacetátu a ethylacetátová vrstva se oddělí a promyje se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom se suší přes bezvodý síran hořečnatý a koncentruje se odpařením za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 2:1 jako eluentu a získá se 4,69 g (výtěžek 92 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,48 (3H, singlet);
4,65 (2H, singlet);
5,20 (2H, singlet);
6,98 (1H, dublet dubletů, $J = 1,9$ & $8,2$ Hz);
7,12 (1H, dublet, $J = 1,9$ Hz);
7,24 (1H, dublet, $J = 8,2$ Hz).

11(c) 4-Chlor-2-methoxymethoxybenzylchlorid

4,69 g 4-chlor-2-methoxymethoxybenzylalkoholu [připraven jak je popsáno ve stupni (b) shora] se rozpustí v 80 ml tetrahydrofuranu a potom se ke vzniklému roztoku přidá 7,11 g chloridu uhličitého a 12,14 g trifenyfosfinu. Vzniklá směs se potom míchá při teplotě místnosti 1 hodinu a pak se zahřívá pod zpětným chladičem 2,5 hodin. Ke konci této doby

se odstraní nerozpustné látky filtrací a filtrát se koncentruje odpařením za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 10:1 jako eluentu a získá se 3,38 g (výtěžek 66 %) sloučeniny uvedené v názvu jako olejovitá látka.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,50 (3H, singlet);
4,61 (2H, singlet);
5,24 (2H, singlet);
6,98 (1H, dublet dubletů, $J = 2,0$ & $8,2$ Hz);
7,14 (1H, dublet, $J = 2,0$ Hz);
7,26 (1H, dublet, $J = 8,2$ Hz).

11(d) 4-Chlor-2-methoxymethoxybenzyltrifenylfosfoniumchlorid

3,38 g 4-chlor-2-methoxymethoxybenzylchloridu [připraven jak je popsáno ve stupni (c) shora] se rozpustí v 50 ml toluenu a ke vzniklému roztoku se přidá 6,02 g trifenylfosfinu. Vzniklá směs se pak zahřívá pod zpětným chladičem 15,5 hodin. Ke konci této doby se reakční směs ochladí. Vzniklé krystaly se odfiltrují a po vysušení ve vakuu se získá 6,02 g (výtěžek 82 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Spektrum nukleární magnetické rezonance (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3,19 (3H, singlet);
4,52 (2H, singlet);
5,58 (2H, dublet, $J = 14,3$ Hz);
6,8 - 6,9 (1H, multiplet);
6,9 - 6,95 (1H, multiplet);
7,39 (1H, dublet dubletů, $J = 3,0$ & $8,2$ Hz);
7,6 - 7,9 (15H, multiplet).

Formulace 1

Kapsle

Použité složky jsou následující:

Sloučenina příkladu 4	20,0 mg
Laktóza	158,7
Kukuřičný škrob	70,0
Stearát hořečnatý	1,3
250,0 mg	

Prášky uvedených látek se smíchají a prášková směs se proseje přes síto 60-mesh (tylerova standartní mesh). Prosáté prášky se plní do želatinových kapslí č. 3 pro přípravu kapslového preparátu.

Formulace 2

Tablety

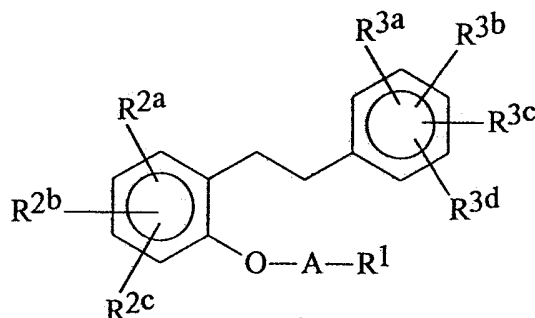
Použité složky jsou následující:

Sloučenina příkladu 4	20,0 mg
Laktóza	154,0
Kukuřičný škrob	25,0
Stearát hořečnatý	1,0
200,0 mg	

Prášky uvedených látek se smíchají a směs se potom lisuje na tabletovacím zařízení a připraví se 200 mg tableta. Tablety mohou být, je-li to nezbytné, povlečeny cukrem.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Diarylalkanové deriváty vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 znamená nasycenou heterocyklickou skupinu připojenou k vazbě nebo ke skupině A přes kruhový atom uhlíku, kde uvedená nasycená heterocyklická skupina obsahuje 3 až 6 kruhových atomů, ze kterých jsou jeden nebo dva heteroatomy vybrány ze souboru který zahrnuje atomy dusíku a/nebo kyslíku a/nebo síry a která je substituována na alespoň jednom atomu uhlíku alespoň jedním substituentem vybraným ze souboru který zahrnuje substituenty α definované dále nebo je nesubstituována na atomu dusíku nebo je substituována na atomu dusíku alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů β definované dále,

R^{2a} , R^{2b} a R^{2c} jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupinu, nitroskupinu, přičemž alespoň jeden substituent R^{2a} , R^{2b} a R^{2c} znamená skupinu nebo atom jiný než vodík,

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} a R^{3d} jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenalkoxylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykarbonyloxylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, karbamoyloxylovou skupinu, alkylkarbamoyloxylovou skupinu, ve které alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, dialkylkarbamoyloxylovou skupinu, ve které každá alkylová část obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku, atom halogenu, kyanovou skupinu, nitroskupinu nebo arylovou skupinu, jak je definováno dále,

A znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

kde uvedené substituenty α jsou vybrány ze souboru který zahrnuje hydroxylové skupiny, alkoxykarbonyloxylové skupiny, ve kterých alkoxylová část obsahuje 1 až 20 atomů uhlíku, alkanoyloxylové skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku, alkanoyloxylové skupiny obsahující 2 až 7 atomů uhlíku, které jsou substituovány karboxylovou skupinou, karbamoyloxylové skupiny, alkylkarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a dialkylkarbamoyloxylové skupiny ve kterých každá alkylová část obsahuje 1 až 10 atomů uhlíku,

kde uvedené substituenty β jsou vybrány ze souboru který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, které jsou substituovány alespoň jednou arylovou skupinou jak je definována dále, arylové skupiny, jak jsou definovány dále a alkoxykarbonylové skupiny obsahující 2 až 10 atomů uhlíku,

kde uvedené arylové skupiny jsou karbocyklické aromatické skupiny které obsahují 6 až 10 kruhových uhlíkových atomů a které jsou nesubstituované nebo jsou substituované alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny substituentů $\mathcal{J}$ definované dále a

uvedené substituenty $\mathcal{J}$ jsou vybrány ze souboru který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxylové skupiny obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a atomy halogenu

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a estery.

2. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu, která je substituovaná na atomu uhlíku alespoň jedním ze substituentů α^1 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na atomu dusíku alespoň jedním ze substituentů β^1 ,

kde uvedené substituenty α^1 jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje hydroxylové skupiny, alkoxykarbonyloxylové skupiny obsahující 1 až 6 nebo 8 až 18 atomů uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylové skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku, karboxysubstituované alkanoyloxylové skupiny obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v alkanoylové části, karbamoyloxylové skupiny a mono- nebo di-alkylkarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené substituenty β^1 jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a fenylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo jsou substituované alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující metylové skupiny,

methoxylové skupiny, atomy fluoru a atomy chloru.

3. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku I, kde R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu nebo thiomorfolinylovou skupinu, která je substituovaná na atomu uhlíku alespoň jedním ze substituentů α^2 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na atomu dusíku alespoň jedním ze substituentů β^2 ,

kde uvedené substituenty α^2 jsou vybrány ze souboru zahrnující hydroxylové skupiny, alkoxykarbonyloxylové skupiny obsahující 1 až 4 nebo 8 až 18 atomů uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylové skupiny obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, alkanoyloxylové skupiny obsahující 10 až 18 atomů uhlíku, karboxysubstituované alkanoyloxylové skupiny obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v alkanoylové části, karbamoyloxylové skupiny a mono- nebo di- alkyلكarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené substituenty β^2 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

4. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu nebo thiomorfolinylovou skupinu, která je substituovaná na atomu uhlíku alespoň jedním ze substituentů α^3 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na atomu dusíku alespoň jedním ze substituentů β^3 ,

kde uvedené substituenty α^3 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje hydroxylové, methoxykarbonyloxylové, ethoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové, decyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové,

oktadecyloxykarbonyloxylové, acetoxylové,
propionyloxylové, butyryloxylové, valeryloxylové,
pivaloyloxylové, dekanoyloxylové, undekanoyloxylové,
lauroyloxylové, myristoyloxylové, palmitoyloxylové,
stearoyloxylové, sukcinoyloxylové, glutaryloxylové,
karbamoyloxylové, N-methylkarbamoyloxylové,
N-ethylkarbamoyloxylové a N,N-dimethylkarbamoyloxylové
skupiny,

kde uvedené substituenty β^3 jsou vybrány ze souboru
který zahrnuje methylové a ethylové skupiny.

5. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1
znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu,
morfolinylovou skupinu která je substituovaná na atomu uhlíku
alespoň jedním ze substituentů α^4 a je nesubstituovaná nebo
je substituovaná na atomu dusíku alespoň jedním ze
substituentů β^3 ,

kde uvedené substituenty α^4 jsou vybrány ze souboru
který zahrnuje hydroxylové, ethoxykarbonyloxylové,
isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové,
oktyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové,
oktadecyloxykarbonyloxylové, dekanoyloxylové,
lauroyloxylové, palmitoyloxylové, stearyloxylové,
sukcinoyloxylové, karbamoyloxylové a
N,N-dimethylkarbamoyloxylové skupiny,

kde uvedené substituenty β^3 jsou vybrány ze souboru
který zahrnuje methylové a ethylové skupiny.

6. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1
znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-ethoxykar-
bonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-isopropoxykarbonyloxy-2-
pyrrolidinylovou skupinu, 4-terc.butoxy-karbonyloxy-2-pyrro-
lidinylovou skupinu, 4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou

skupinu, 4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-acetoxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-karbamoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-acetoxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu a 1-methyl-4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu.

7. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R¹ znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-

pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu a 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu.

8. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu a 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu.

9. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu a R^{2c} znamená atom vodíku.

10. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu a R^{2c} znamená atom vodíku.

11. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu a R^{2c} znamená atom vodíku.

12. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^{2a}

znamená atom fluoru a R^{2a} a R^{2b} oba znamenají atom vodíku.

13. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, karbamoylovou skupinu, mono nebo di-alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů μ^1 definované dále a R^{3d} znamená atom vodíku,

kde uvedené substituenty μ^1 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové, ethylové, methoxylové a ethoxylové skupiny a atomy halogenu.

14. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku substituovanou atomem fluoru nebo chloru, allylovou skupinu, propargylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, chlormethoxylovou skupinu, 2-fluorethoxylovou skupinu, 2-chlorethoxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu, methylkarbamoylovou skupinu,

dimethylkarbamoylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů $\mathcal{J}^2$ definované dále a R^{3d} znamená atom vodíku,

kde uvedené substituenty $\mathcal{J}^2$ jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové a methoxylové skupiny a atomy fluoru a chloru.

15. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, chlormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, 2-fluorethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu nebo fenylovou skupinu a R^{3d} znamená atom vodíku.

16. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^{3a} a R^{3b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo kyanoskupinu a R^{3c} a R^{3d} oba znamenají atomy vodíku.

17. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^{3a} a R^{3b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, znamenají atom vodíku, methoxylovou skupinu nebo atom fluoru a R^{3c} a R^{3d} oba znamenají atomy vodíku.

18. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde A znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

19. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu.

20. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu nebo ethylenovou skupinu.

21. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde A znamená ethylenovou skupinu.

22. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 má význam definovaný v kterémkoliv nároku 2 až 8, R^{2a} , R^{2b} a R^{2c} mají význam definovaný v kterémkoliv nároku 9 až 12, R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} a R^{3d} mají význam definovaný v kterémkoliv nároku 13 až 17 a A má význam definovaný v kterémkoliv bodu 18 až 21.

23. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu, která je substituovaná na uhlíkovém atomu alespoň jedním ze substituentů α^1 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na dusíkovém atomu alespoň jedním substituentem β^1 , jak jsou definovány dále,

kde uvedené substituenty α^1 jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje hydroxylové skupiny, alkoxykarbonyloxylové skupiny obsahující 1 až 6 nebo 8 až 18 atomů uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylové skupiny obsahující 1 až 20 atomů uhlíku, karboxysubstituované alkanoyloxylové skupiny obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v alkanoylové části, karbamoyloxylové skupiny a mono- nebo di- alkyلكarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené substituenty R^1 jsou vybrány ze souboru, který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a fenylové skupiny, které jsou nesubstituované nebo jsou substituované alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny zahrnující methylové skupiny, methoxylové skupiny, atomy fluoru a atomy chloru,

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, karbamoylovou skupinu, mono- nebo di-alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů R^1 definované shora a R^{3d} znamená atom vodíku a

kde uvedené substituenty R^1 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové, ethylové, methoxylové a ethoxylové skupiny a atomy halogenu,

A znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

24. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu nebo thiomorfolinylovou skupinu, která je substituovaná na uhlíkovém atomu alespoň jedním ze substituentů α^2 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na dusíkovém atomu alespoň jedním substituentem β^2 jak jsou definovány dále,

kde uvedené substituenty α^2 jsou vybrány ze souboru zahrnující hydroxylové skupiny, alkoxykarbonyloxylové skupiny obsahující 1 až 4 nebo 8 až 18 atomů uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylové skupiny obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, alkanoyloxylové skupiny obsahující 10 až 18 atomů uhlíku, karboxysubstituované alkanoyloxylové skupiny obsahující 3 až 6 atomů uhlíku v alkanoylové části, karbamoyloxylové skupiny a mono- nebo di- alkyلكarbamoyloxylové skupiny obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené substituenty β^2 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkoxylovou skupinu obsahující 1 nebo 2

atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, karbamoylovou skupinu, mono- nebo di-alkylkarbamoylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku v každé alkylové části, atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů R^1 definované shora a R^{3d} znamená atom vodíku a

kde uvedené substituenty R^1 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové, ethylové, methoxylové a ethoxylové skupiny a atomy halogenu, a

A znamená jednoduchou vazbu nebo alkylenovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

25. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu, morfolinylovou skupinu nebo thiomorfolinylovou skupinu, která je substituovaná na uhlíkovém atomu alespoň jedním ze substituentů α^3 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na dusíkovém atomu alespoň jedním substituentem R^3 jak jsou definovány dále,

kde uvedené substituenty α^3 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje hydroxylové, methoxykarbonyloxylové, ethoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové, decyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové, oktadecyloxykarbonyloxylové, acetoxylové, propionyloxylové, butyryloxylové, valeryloxylové, pivaloyloxylové, dekanoyloxylové, undekanoyloxylové, lauroyloxylové, myristoyloxylové, palmitoyloxylové, stearyloxylové, sukcinoyloxylové, glutaryloxylové, karbamoyloxylové, N-methylkarbamoyloxylové, N-ethylkarbamoyloxylové a N,N-dimethylkarbamoyloxylové

skupiny,

kde uvedené substituenty R^3 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové a ethylové skupiny.

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, methoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fluor- nebo chlor- substituovanou alkylovou skupinu obsahující 1 nebo 2 atomy uhlíku, allylovou skupinu, propargylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, chlormethoxylovou skupinu, 2-fluorethoxylovou skupinu, 2-chlorethoxylovou skupinu, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, alkanoyloxylovou skupinu obsahující 2 nebo 3 atomy uhlíku, karbamoylovou skupinu, methylkarbamoylovou skupinu, dimethylkarbamoylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná alespoň jedním ze substituentů R^2 definované shora a R^{3d} znamená atom vodíku a

kde uvedené substituenty R^2 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové a methoxylové skupiny a atomy fluoru a chloru,

A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu.

26. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená pyrrolidinylovou skupinu, piperidylovou skupinu,

nebo morfolinylovou skupinu která je substituovaná na uhlíkovém atomu alespoň jedním ze substituentů α^4 a je nesubstituovaná nebo je substituovaná na dusíkovém atomu alespoň jedním substituentem β^3 jak jsou definovány dále,

kde uvedené substituenty α^4 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje hydroxylové, ethoxykarbonyloxylové, isopropoxykarbonyloxylové, terc.butoxykarbonyloxylové, oktyloxykarbonyloxylové, hexadecyloxykarbonyloxylové, oktaedecyloxykarbonyloxylové, dekanoyloxylové, lauroyloxylové, palmitoyloxylové, stearyloxylové, sukcinoyloxylové, karbamoyloxylové a N,N-dimethylkarbamoyloxylové skupiny a

kde uvedené substituenty β^3 jsou vybrány ze souboru který zahrnuje methylové a ethylové skupiny,

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, fluormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, chlormethylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, 2-fluorethoxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, kyanoskupinu, karbamoylovou skupinu, fenylovou skupinu a R^{3d} znamená atom vodíku a

A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu nebo trimethylenovou skupinu.

27. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,

4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-terc.butoxy-karbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-acetoxý-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-karbamoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-isopropoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-acetoxý-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu nebo
1-methyl-4-sukcinyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,

R^{2a} a R^{2b} , které jsou stejné nebo navzájem různé a každý znamená atom vodíku, atom fluoru nebo atom chloru a R^{2c} znamená atom vodíku,

R^{3a} , R^{3b} a R^{3c} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, methylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, fluormethoxylovou skupinu, difluormethoxylovou skupinu, atom

fluoru, atom chloru, atom bromu nebo kyanoskupinu a R^{3c}
a R^{3d} oba znamenají atom vodíku a

A znamená jednoduchou vazbu, methylenovou skupinu nebo
ethylenovou skupinu.

28. Diarylalkanové deriváty podle vzorce I podle nároku 1, kde
 R^1 znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-terc.butoxy-karbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-ethoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-terc.butoxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-oktyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-hexadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-oktadecyloxykarbonyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,
1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu a
1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,

R^{2a} znamená atom fluoru a R^{2b} a R^{2c} oba znamenají atom vodíku,

R^{3a} a R^{3b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý
znamená atom vodíku, methoxyskupinu, atom fluoru, atom chloru
a R^{3c} a R^{3d} oba znamenají atom vodíku a

A znamená ethylenovou skupinu.

29. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kde R^1 znamená 4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-hydroxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-dekanoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-lauroyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-myristoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu, 1-methyl-4-palmitoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu nebo 1-methyl-4-stearoyloxy-2-pyrrolidinylovou skupinu,

R^{2a} znamená atom fluoru a R^{2b} a R^{2c} oba znamenají atom vodíku,

R^{3a} a R^{3b} , které jsou stejné nebo navzájem různé, každý znamená atom vodíku, methoxylovou skupinu nebo atom fluoru a R^{3c} a R^{3d} oba znamenají atom vodíku a

A znamená ethylenovou skupinu.

30. Diarylalkanové deriváty vzorce I podle nároku 1, kterými jsou:

2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl) fenoxyl ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl) fenoxyl ethyl]-4-hydroxy-pyrrolidin,

2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl) fenoxyl ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin,

2-{2-[4-Fluor-2-(2-fenylethyl) fenoxyl ethyl]-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(3-methoxyfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-4-hydroxypyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-1-methyl-4-palmitoyloxypyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluorfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-4-hydroxypyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin,

2-[2-{4-Fluor-2-[2-(4-fluor-3-methoxyfenyl) ethyl] fenoxyl ethyl]-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin,

2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}-ethyl]-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin,

2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}-ethyl]-4-hydroxypyrrolidin,

2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}-ethyl]-4-lauroyloxy-1-methylpyrrolidin a

2-[2-{2-[2-(3,4-Difluorfenyl)ethyl]-4-fluorfenoxy}-ethyl]-1-methyl-4-sukcinyloxypyrrolidin

a jejich farmaceuticky použitelné soli.

31. Prostředek pro prevenci nebo léčení kardiovaskulárních nemocí v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje diarylalkanový derivát vzorce I nebo jeho farmaceuticky použitelnou sůl, jak je nárokováno v kterémkoliv z nároků 1 až 30.

32. Použití diarylalkanového derivátu vzorce I nebo jeho farmaceuticky použitelné soli, jak je nárokováno v kterémkoliv z nároků 1 až 30 pro přípravu léčiva pro prevenci nebo léčení kardiovaskulárních nemocí u savců náchylných k nim.