

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-282**
(22) Přihlášeno: **26.07.1999**
(30) Právo přednosti: **27.07.1998 US 09/122878**
(40) Zveřejněno: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)
(47) Uděleno: **25.05.2011**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **07.07.2011**
(Věstník č. 27/2011)
(86) PCT číslo: **PCT/US1999/014165**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/006545**

(11) Číslo dokumentu:

302 533

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)
C07D 211/52 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 11/10 (2006.01)
A61P 11/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

DE 19519245; US 3311624; EP 0127972; US 5583000; EP 0709375.

(73) Majitel patentu:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ, US

(72) Původce:

Tulshian Deen, Lebanon, NJ, US
Ho Ginny D., Murray Hill, NJ, US
Silverman Lisa S., Edison, NJ, US
Matasi Julius J., Scotch Plains, NJ, US
McLeod Robbie L., Branchburg, NJ, US
Hey John A., Nutley, NJ, US
Chapman Richard W., Somerville, NJ, US
Barcovici Ana, West Orange, NJ, US
Cuss Francis M., Bernardsville, NJ, US

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000

(54) Název vynálezu:

**N-Substituované piperidinové deriváty jako
vysokoafinitní ligandy pro nociceptinový
receptor ORL-1**

(57) Anotace:

Řešení se týká N-substituovaných piperidinových derivátů, nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo solvátů, farmaceutických přípravků je obsahujících a použití těchto derivátů jako inhibitorů nociceptinového receptoru užitečných pro léčbu bolesti, úzkosti, kašle, astmatu, deprese a nadužívání alkoholu.

CZ 302533 B6

N-Substituované piperidinové deriváty jako vysokoafinitní ligandy pro nociceptinový receptor ORL-1

5 Oblast techniky

Vynález se týká N-Substituovaných piperidinových derivátů, které jsou použitelné jako vysokoafinitní ligandy pro nociceptinový receptor ORL-1.

10

Dosavadní stav techniky

Ukázalo se, že nociceptinový receptor ORL-1 se účastní modulace bolesti ve zvířecích modelech. Zjistilo se, že ORL-1 (nociceptinový receptor) je „receptor sirotek opiátového charakteru“, tzn. receptor s neznámým ligandem. Nociceptinový receptor je G protein spřažený receptor. Zatímco je svou strukturou velmi podobný třem klasickým opiátovým receptorům, tzn. cílům tradičních opiátových analgetik, neaktivuje se endogenními opiáty. Podobně endogenní opiáty neaktivují nociceptinový receptor. Jako klasické opiátové receptory má nociceptinový receptor širokou distribuci v centrálním nervovém systému.

20

V roce 1995 byl objeven nociceptin a ukázalo se, že je to endogenní peptidový ligand, který aktivuje nociceptinový receptor. Údaje uvedené v prvotních publikacích naznačují, že nociceptin a jeho receptor jsou částí nově objevené cesty účastníci se vnímání bolestivých stimulů. Následná práce mnoha laboratoří ukázala, že nociceptin je při intraspinálním podávání hlodavcům analgetikum. Účinnost nociceptinu je podobná endogenním opiátovým peptidům. Nedávné údaje ukázaly, že nociceptin působí jako anxiolytikum při podávání přímo do mozku hlodavců. Při testování na standardních zvířecích modelech úzkosti je účinnost nociceptinu podobná účinnosti pozorované u klasických benzodiazepinových anxiolytik. Tyto údaje navrhuji, že malá molekula agonisty nociceptinového receptoru může mít značnou analgetickou nebo anxiolytickou aktivitu.

30

Nedávné dodatečné údaje (Rizzi et al., *Life Sci.*, 64 (1999), 157–163) ukázaly, že aktivace nociceptinových receptorů v izolovaných průduškách morčat inhibuje tachykinergní ne adrenergní ne cholinergní kontrakce, indikující, že agonisté nociceptinového receptoru mohou být užitečné při léčbě astmatu. Také bylo oznámeno (Ciccocioppo et al., *Psychopharmacology*, 141 (1999), 220–224), je nociceptin redukuje prospěšné vlastnosti ethanolu u krys preferujících msP alkohol, což naznačuje, že intervence nociceptinu může být užitečná při léčbě nadužívání alkoholu. V EP 856 514 se zveřejnilo, že 8-substituované deriváty 1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-onu jsou agonisté a/nebo antagonisté orfaninu FQ (tzn. nociceptinu) užitečné při léčbě různých poruch, včetně deprese; ve WO98/54168 se zveřejnily deriváty 2-oxoimidazolu, které mají podobné použití. Dříve se v US 3 318 900 zveřejnily benzimidazolylové piperidiny, které mají analgetickou aktivitu.

40

Potentní analgetická činidla jako jsou tradiční opiáty, např. morfin, s sebou nesou značné vedlejší účinky. Klinicky relevantní vedlejší účinky zahrnují toleranci, fyzickou závislost, respirační deprese a pokles gastrointestinální motility. U mnoha pacientů, zejména u těch vystavených chronické opiátové terapii, tzn. u pacientů trpících rakovinou, limitují tyto vedlejší účinky dávku opiátů, která se smí podávat. Klinické údaje naznačují, že více než jedna třetina pacientů trpících rakovinou trpí bolestí, která se dostupnými činidly dá jen málo kontrolovat. Údaje získané u nociceptinu naznačují potenciální výhody oproti opiátům. Při chronickém podávání hlodavcům nevykázal nociceptin, narozdíl od morfinu, žádnou dodatečnou náchylnost. Navíc chronická léčba morfinem nevedla ke „křížové toleranci“ u nociceptinu, což naznačuje, že tato činidla působí odlišnými cestami.

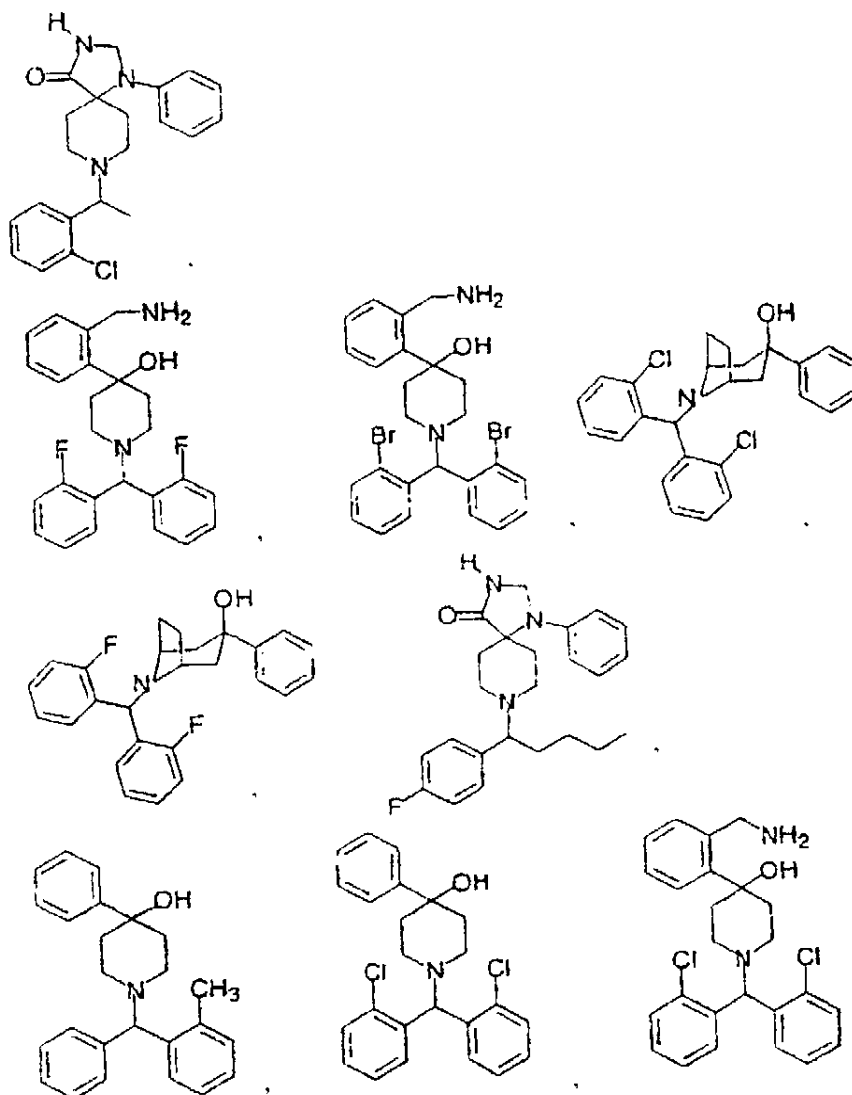
50

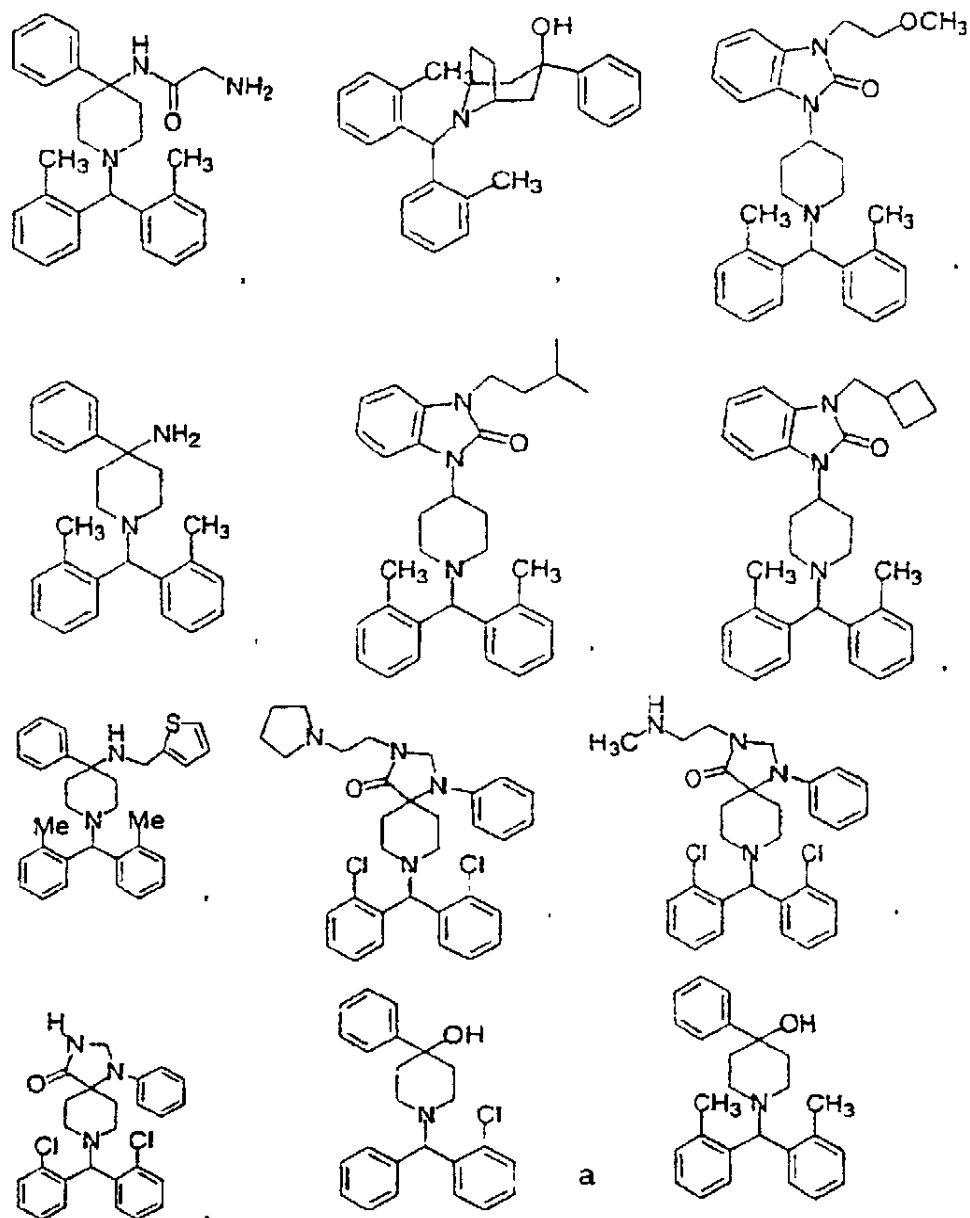
Se zřetelem k současnému zájmu o zmírnění bolesti budou vítaným příspěvkem v oboru další sloučeniny užitečné pro modifikaci účinku nociceptinu, přirozeného ligandu ORL-1, a proto užitečné při řízení bolesti a úzkosti. Předkládaný vynález takový příspěvek poskytuje.

5

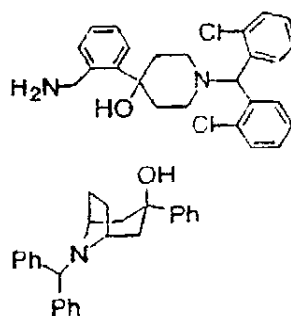
Podstata vynálezu

Vynález se týká N-substituovaných piperidinových derivátů vybraných ze skupiny:





a N-substituovaných piperidinových derivátů vybraných ze skupiny:



5 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu.

V jiném aspektu se vynález týká farmaceutického přípravku obsahujícího sloučeniny uvedené výše a farmaceuticky přijatelný nosič.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou agonisty a/nebo antagonisty receptoru ORL-1, a tak v jiném aspektu, se vynález týká N-substituovaných piperidinových derivátů podle nároku 1 nebo 2 pro použití k léčbě bolesti, úzkosti, kašle, astmatu, nadužívání alkoholu nebo deprese, zahrnující podávání efektivního množství sloučenin savcům s potřebou takové léčby.

V jiném aspektu se vynález týká N-substituovaných piperidinových derivátů podle nároku 1 nebo 2 pro použití v léčbě kašle, zahrnující podávání savcům s potřebou takové léčby: (a) efektivního množství agonisty nociceptinového receptoru ORL-1 podle nároku 1 nebo 2; a (b) efektivního množství druhého činidla pro léčbu kašle, alergických nebo astmatických symptomů, vybraného ze skupiny obsahující: antihistaminy, inhibitory 5-lipoxygenázy, inhibitory leukotrienu, inhibitory H_3 , agonisty β -adrenergního receptoru, xanthinové deriváty, agonisty α -adrenergního receptoru, stabilizátory žírných buněk, antitussiva, expektoranty, antagonisty NK_1 , NK_2 a NK_3 tachykininového receptoru a agonisty $GABA_B$.

V ještě jiném aspektu se vynález farmaceutického přípravku obsahujícího agonistu nociceptinového receptoru ORL-1 podle nároku 1 nebo 2 a druhého činidla vybraného ze skupiny obsahující: antihistaminy, inhibitory 5-lipoxygenázy, inhibitory leukotrienu, inhibitory H_3 , agonisty β -adrenergního receptoru, xanthinové deriváty, agonisty α -adrenergního receptoru, stabilizátory žírných buněk, antitussiva, expektoranty, antagonisty NK_1 , NK_2 a NK_3 tachykininového receptoru a agonisty $GABA_B$.

Jinými slovy se vynález týká N-substituovaných piperidinových derivátů podle nároku 1 nebo 2 pro použití pro léčení bolesti, úzkosti, kašle, astmatu, nadužívání alkoholu nebo deprese, a použití agonisty nociceptinového receptoru ORL-1 samotného nebo v kombinaci s druhým činidlem pro léčbu kašle, alergických nebo astmatických symptomů.

Stručný popis obrázků

Obrázek 1 ukazuje účinek Sloučenin A a B (viz Příklad 12) ve srovnání s baclofenem na kapsaicinem indukovaný kašel u morčat.

Obrázky 2A a 2B ukazují změny v objemu respiračního vzduchu po podání Sloučeniny A nebo baclofenu; Obrázek 2C ukazuje změny v dýchací frekvenci po podání Sloučeniny A nebo baclofenu.

Detailní popis vynálezu

Pokud není uvedeno jinak, jsou zde používané termíny definovány následovně:

M^+ představuje molekulový ion molekuly ve hmotnostním spektru a MH^+ představuje molekulový ion molekuly plus vodík ve hmotnostním spektru;

Bu znamená butylovou skupinu, Et znamená ethylovou skupinu, Me znamená metylovou skupinu a Ph znamená fenylovou skupinu;

alkylová skupina (včetně alkylových částí alkoxy-, alkylamino- a dialkylaminoskupin) představuje uhlíkové řetězce přímé nebo větvené obsahující 1 až 12 atomů uhlíku nebo 1 až 6 atomů uhlíku, například metylovou, ethylovou, propylovou, iso-propylovou, n-butylovou, t-butylovou, n-pentylovou, isopentylovou, hexylovou skupinu a tak podobně;

alkenylová skupina představuje alkylový řetězec 2 až 6 atomů uhlíku obsahující jednu nebo dvě dvojné vazby v řetězci, například vinylovou, propylenovou nebo butenylovou skupinu;

alkynylová skupina představuje alkylový řetězec 2 až 6 atomů uhlíku obsahující jednu trojnou vazbu v řetězci, například ethinylovou nebo propinylovou skupinu;

- 5 alkoxy skupina představuje alkylovou skupinu kovalentně vázanou na sousedící strukturální prvek prostřednictvím atomu kyslíku, například methoxy-, ethoxy-, propoxy-, butoxy-, pentoxy-, hexoxy skupinu a tak podobně;

- 10 arylová skupina (včetně arylové části arylalkylskupiny) představuje karbocyklickou skupinu obsahující 6 až 15 atomů uhlíku a mající nejméně jeden aromatický kruh (např. arylovou skupinou je skupina fenylová), kde je arylová skupina výhodně fúzovaná s arylovými, (C₃-C₇)-cykloalkylovými, heteroarylovými nebo hetero-(C₃-C₇)-cykloalkylovými kruhy, a kde R⁷-arylová skupina znamená, že libovolný z dostupných substituovaných atomů uhlíku a dusíku na arylové skupině a/nebo na fúzovaných kruzích je výhodně a nezávisle substituovaný, a kde je
15 arylový kruh substituovaný 1-3 R⁷-skupinami. Příkladem arylových skupin jsou fenylová, naftylová a anthrylová skupina;

- 20 aralkylová skupina představuje alkylovou skupinu, definovanou výše, kde jeden nebo více atomů vodíku alkylové skupiny je substituováno jednou až třemi arylovými skupinami, definovanými výše;

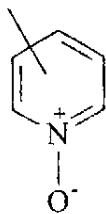
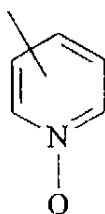
aryloxy skupina představuje arylovou skupinu, definovanou výše, kovalentně vázanou na sousedící strukturální prvek prostřednictvím atomu kyslíku, například fenoxyskupinu;

- 25 cykloalkylová skupina představuje nasycené karbocyklické kruhy o 3 až 12 atomech uhlíku, výhodně 3 až 7 atomech uhlíku, kde R⁶-cykloalkylová skupina znamená, že libovolný z dostupných substituovaných atomů uhlíku na cykloalkylové skupině je výhodně a nezávisle substituovaný a kde je cykloalkylový kruh substituovaný 1-3 R⁶-skupinami;

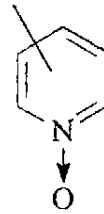
- 30 cykloalkylalkylová skupina představuje alkylovou skupinu, definovanou výše, kde jeden nebo více atomů vodíku alkylové skupiny je substituováno jednou až třemi cykloalkylovými skupinami, definovanými výše;

halogen představuje fluor-, chlor-, brom- a jod-;

- 35 heteroarylová skupina představuje cyklické skupiny mající 1 až 3 heteroatomy vybírané z O, S a N, kde tento/tyto heteroatom(y) přerušuje strukturu karbocyklického kruhu a má dostatečný počet delokalizovaných π -elektronů pro dosažení aromatického charakteru, s aromatickými heterocyklickými skupinami obsahujícími 5 až 14 atomů uhlíku, kde je heteroarylová skupina
40 výhodně fúzovaná s jedním nebo více arylovými, cykloalkylovými, heteroarylovými nebo heterocykloalkylovými kruhy, a kde libovolný z dostupných substituovaných atomů uhlíku nebo dusíku v heteroarylové skupině a/nebo fúzovaných kruzích je výhodně a nezávisle substituovaný, a kde heteroarylový kruh může být substituovaný 1-3 R⁸-skupinami; reprezentativní heteroarylové skupiny zahrnují například furanylovou, thienylovou, imidazoylovou, pyrimidinylovou, triazolylovou,
45 pyridyl-N-oxid je prezentován jako:



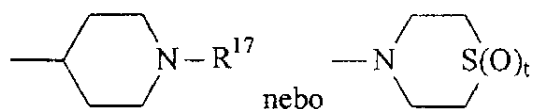
nebo



heteroarylalkylová skupina představuje alkylovou skupinu, definovanou výše, kde jeden nebo více atomů vodíku je nahrazeno jednou nebo více heteroarylovými skupinami, definovanými výše;

- 5 heterocykloalkylová skupina představuje nasycený kruh obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, výhodně 4 až 6 atomů uhlíku, přerušený 1 až 3 heteroatomy vybíranými z $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ a $-\text{NR}^{21}-$, kde R^{21} je definovaný výše, a kde kruh výhodně obsahuje jednu nebo dvě nenasycené vazby, které kruhu neudělují aromatický charakter, a kde libovolný z dostupných substituovatelných atomů uhlíku v kruhu může být substituovaný a kde heterocykloalkylový kruh může být substituovaný 1–3
- 10 R^{10} -skupinami, reprezentativní heterocykloalkylové skupiny zahrnují 2- nebo 3-tetrahydrofuranylovou, 2- nebo 3-tetrahydrothienylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinylovou, 2- nebo 3-pyrrolidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperizinylovou, 2- nebo

4-dioxanylovou, morfolinovou,



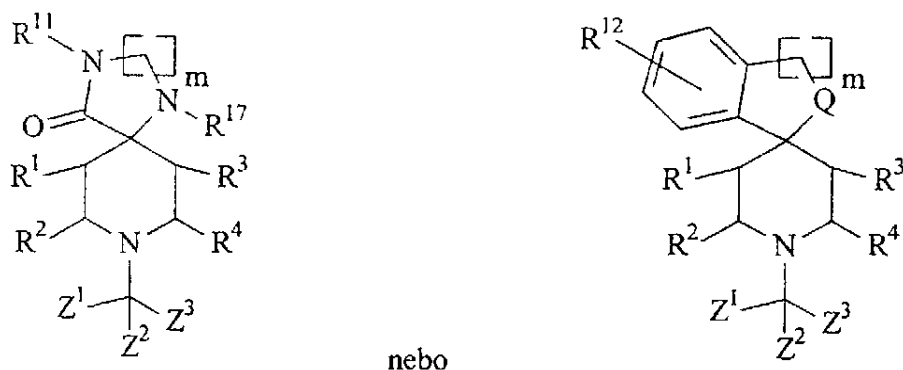
15

kde R^{17} je definován výše a t je 0, 1 nebo 2.

Pokud je v piperidinylovém kruhu obecného vzorce I přítomna výhodná dvojná vazba, jeden z X^1 a X^2 tvoří vazbu s uhlíkem v poloze 3 a zbývající X^1 nebo X^2 není vodík.

20

Pokud X^1 a X^2 tvoří výše definovanou spirosloučeninu, zvlněné čáry ve struktuře uvedené u definice označují body připojení na uhlík v poloze 4 piperidinylového kruhu, např. se vytvářejí sloučeniny následujících vzorců:



- 25 Některé sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v různých stereoizomerních formách (např. enantiomery, diastereoizomery a atropoizomery). Vynález uvažuje všechny tyto stereoizomery jak ve formě čisté, tak ve směsích včetně směsí racemických.

- 30 Některé sloučeniny budou v přirozeném stavu kyselé, např. sloučeniny, které obsahují karboxylovou nebo fenolickou hydroxylovou skupinu. Tyto sloučeniny mohou tvořit farmaceuticky přijatelné sole. Příklady takových solí zahrnují soli sodné, draselné, vápenaté, hlinité, soli zlata a stříbra. Uvažované jsou také sole tvořené s farmaceuticky přijatelnými aminy jako jsou amoniak, alkylaminy, hydroxyalkylaminy, N-methylglukamin a tak podobně.

- 35 Některé zásadité sloučeniny také tvoří farmaceuticky přijatelné sole, např. kyselé adiční sole. Například pyrido-atomy dusíku tvoří sole se silnými kyselinami, zatímco sloučeniny s bazickými substituenty jako jsou aminoskupiny tvoří sole také se slabšími kyselinami. Příklady vhodných kyselin pro tvorbu solí jsou kyselina chlorovodíková, sírová, fosforečná, octová, citronová, šťavelová, malonová, salicylová, jablečná, fumarová, jantarová, askorbová, maleinová, methan-

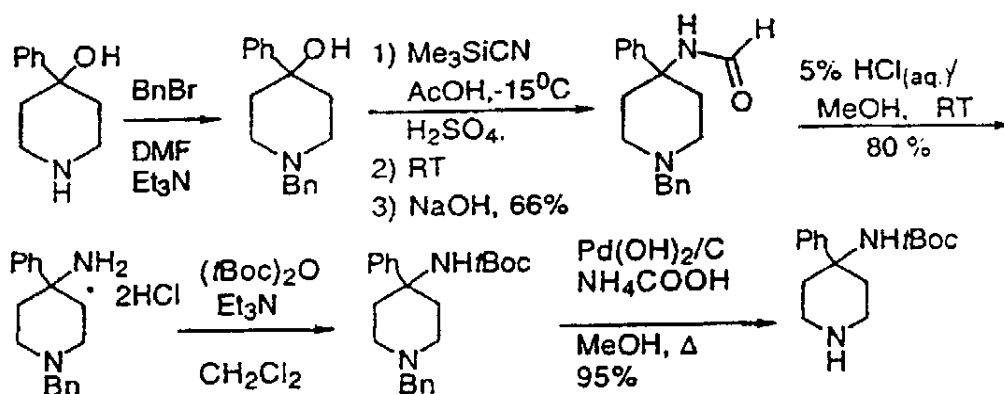
sulfonová a další minerální a karboxylové kyseliny odborníkům v oboru dobře známé. Soli se připravují spojením formy s volnou bází s dostatečným množstvím požadované kyseliny za vzniku soli obvyklým způsobem. Formy s volnou bází se regenerují reakcí soli s vhodným ředěným vodným bazickým roztokem jako je ředěný vodný NaOH, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán amonný a sodný. Formy s volnou bází se od odpovídajících solí poněkud liší v určitých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale kyselina a bazické sole jsou jinak pro účely vynálezu ekvivalentní s formami s volnou bází.

Všechny tyto kyselé a bazické sole jsou v rozsahu vynálezu uvažovány jako farmaceuticky přijatelné sole a všechny kyselé a bazické sole jsou pro účely vynálezu považovány za ekvivalentní s volnými formami odpovídajících sloučenin.

Sloučeniny podle vynálezu se připravují známými způsoby z výchozích materiálů buď v oboru známých, nebo připravených způsoby v oboru známými. Níže se uvádějí příklady obecných postupů a specifických preparativních příkladů.

Typicky se X^1 , X^2 -substituované piperidiny alkylují Z^1 , Z^2 , Z^3 -substituovanými halogenmethany v přítomnosti nadbytku bází jako je K_2CO_3 a Et_3N , v rozpouštědlech jako je DMF, THF nebo CH_3CN při pokojové teplotě nebo teplotě zvýšené.

X^1 , X^2 -substituované piperidiny jsou buď komerčně dostupné, nebo připravené známými postupy. Například, 4-fenyl-4-hydroxypiperidin se převede na 4-*t*-Boc-amino-4-fenylpiperidin podle následujícího reakčního schématu, kde Bn je benzylová skupina, Ph je fenyllová skupina a *t*-Boc je *t*-butoxykarbonylová skupina:

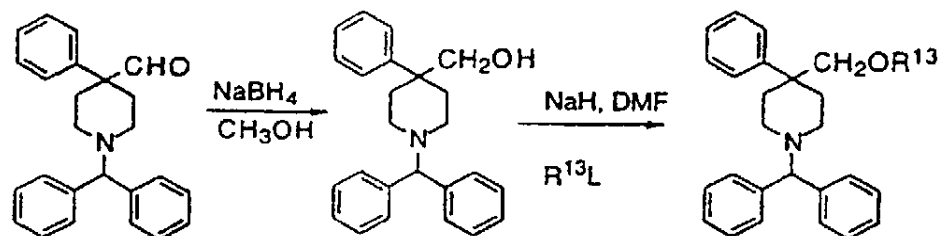


Komerčně dostupný 4-fenyl-4-piperidinol se chrání benzylovou skupinou a na výsledný intermediát se poté působí Me_3SiCN . Výsledný amid se hydrolyzuje vodným HCl v CH_3OH za vzniku 4-aminosloučeniny. Aminoskupina se chrání *t*-Boc-skupinou a N-benzylová skupina se odstraní hydrogenolýzou za vzniku žádaného derivátu 4-aminopiperidinu.

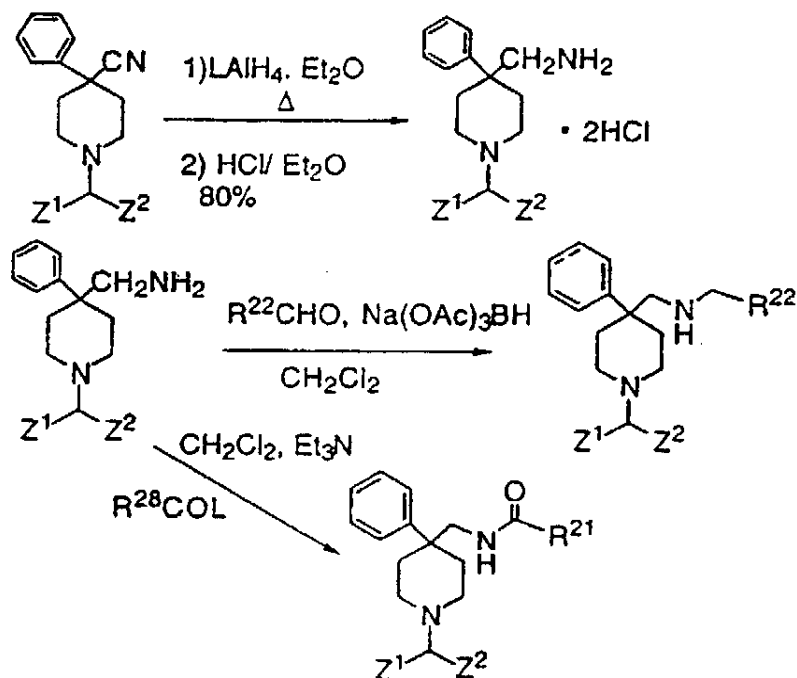
Chráněný 4-aminopiperidin poté reaguje se Z^1 , Z^2 , Z^3 -halogenmethanem a chránící skupina se odstraní. Amin (tzn. X^2 je $-NH_2$) může různými standardními konverzemi poskytnout aminoderiváty. Například může amin obecného vzorce I reagovat s R^{22} -karboxaldehydem v přítomnosti mírného redukčního činidla jako je $Na(OAC)_3BH$ nebo se sloučeninou obecného vzorce $R^{22}-L$, kde L je odstupující skupina jako je Cl nebo Br, v přítomnosti báze jako je Et_3N .

Alternativní způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde X^1 je R^7 -alkylová skupina a X^2 je OH, zahrnuje alkylaci 4-piperidonhydrochloridu Z^1 , Z^2 , Z^3 -halogenmethanem, poté reakci ketonu s příslušně substituovaným R^7 -fenylmagnesiumbromidem nebo se sloučeninou obecného vzorce $R^{22}-L^1$, kde L^1 je Br nebo I, a *n*-butyllithiem.

- 5 X^1 , X^2 -substituované sloučeniny obecného vzorce I lze převést na jiné sloučeniny obecného vzorce I reakcemi na X^1 a/nebo X^2 -substituentech, v oboru dobře známými. Například karboxaldehydsustituovaný piperidin (tzn. X^2 je $-\text{CHO}$) lze převést na substituovaný piperidin, kde X^2 je $\text{R}^{13}-\text{O}-\text{CH}_2-$, jak ukazuje následující postup pro sloučeninu obecného vzorce I, kde X^1 je fenylová skupina, Z^1 a Z^2 jsou obě fenylové skupiny a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Z^3 jsou H:

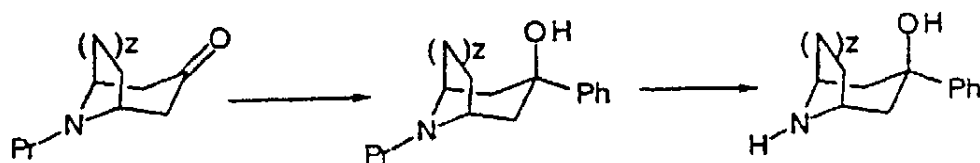


- 10 Kyanosustituovaný piperidin (tzn. X^2 je $-\text{CN}$) lze převést na substituovaný piperidin, kde X^2 je $\text{R}^{21}\text{R}^{22}\text{N}-\text{CH}_2-$ nebo X^2 je $\text{R}^{28}\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-$, jak ukazuje následující postup pro sloučeninu obecného vzorce I, kde X^1 je fenylová skupina, R^{21} , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Z^3 jsou H a L je odstupující skupina jako je Cl nebo Br:



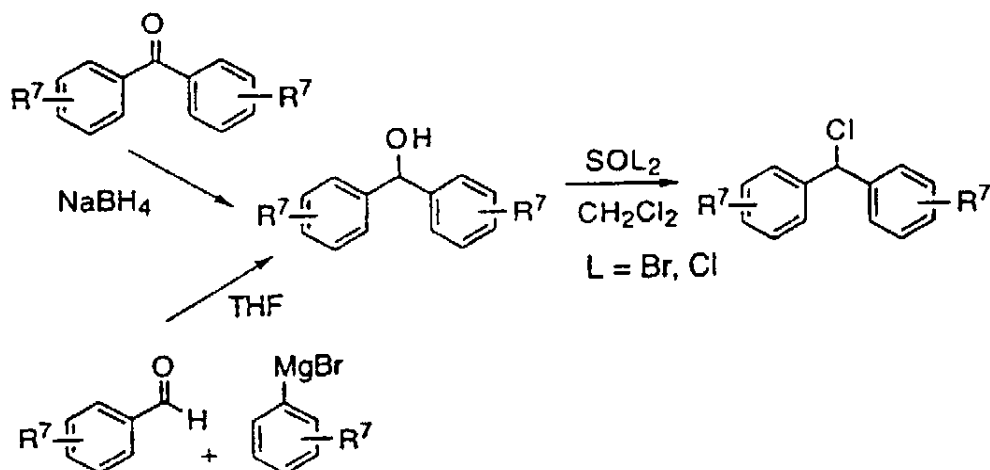
- 15 Sloučeniny obecného vzorce I, kde X^1 je benzofúzovaný dusíkatý heterocyklus, kde substituent R^{11} je jiný než vodík, se připravují reakcí odpovídajících sloučenin, kde R^{11} je vodík, se sloučeninou obecného vzorce R^{11}L (R^{11} není vodík a L je definována výše).

- Alternativně lze X^1 , X^2 -substituované piperidinové výchozí látky převést na jiné X^1 , X^2 -substituované piperidiny podobnými postupy před reakcí se Z^1 , Z^2 , Z^3 -substituovaným halogenmethanem.
- 20 Pro vznik sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 různě tvoří alkylenové můstky, reagují komerčně dostupné N-chráněné 4-piperidony s fenyllithiem a výsledný intermediát se odstraní za vzniku žádaných sloučenin, například:



kde Pr je N-chránicí skupina, Ph je fenylová skupina a z je 1-2.

Z^1 , Z^2 , Z^3 -halogenmethylderiváty, kde Z^1 a Z^2 jsou R^7 -fenylové skupiny, jsou buď komerčně dostupné, nebo se připravují s použitím postupů ukázaných na následujícím reakčním schématu:



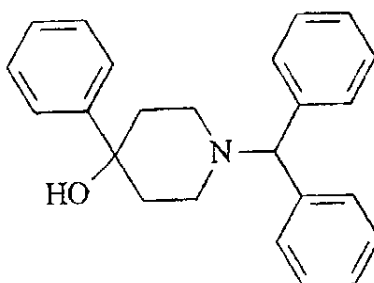
Pro přípravu sloučenin, kde substituenty Z jsou jiné než fenylové skupiny, se používají postupy podobné nebo jiné v oboru známé.

- Následující příklady ilustrují sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jejich preparativní výchozí látky, příklady nemají limitovat rozsah odhalení.

Používají se následující zkratky rozpouštědel a reagentů: tetrahydrofuran (THF), ethanol (EtOH), methanol (MeOH), kyselina octová (HOAc nebo AcOH), ethylacetát (EtOAc), N,N-dimethylformamid (DMF) a diethylether (Et_2O). Pokojová teplota se zkracuje jako rt.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

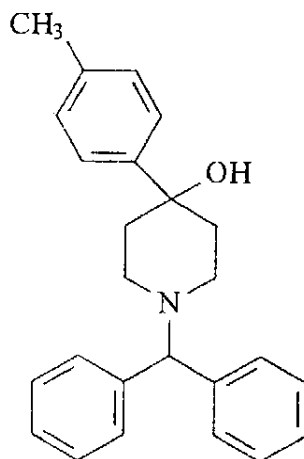


Směs 4-fenyl-4-hydroxypiperidinu (1,5 g, 8,47 mmol) a K_2CO_3 (3,0 g, 21,73 mmol) v CH_3CN se míchala při rt. K této směsi se přidal α -brom-difenylmethan (2,5 g, 10,12 mmol) a reakční směs se míchala přes noc. Reakční směs se zahustila, znovu rozpustila v CH_2Cl_2 , promyla vodou, sušila (MgSO_4) a zahustila. Chromatografie (SiO_2 , 9:1 hexan/EtOAc) poskytla titulóvní sloučeninu (2,6 g, 90 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1,80 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 7,2 – 7,6 (m, 15H).

5

Příklad 2



Krok 1: Roztok 4-piperidonmonohydráthydrochloridu (5 g, 32,6 mmol) v CH_3CN se alkyloval s použitím postupu popsaného v Příkladu 1. Chromatografie zbytku na silikagelu (95:5 hexan/EtOAc) poskytla požadovanou sloučeninu.

Krok 2: K roztoku produktu z Kroku 1 (191 mg, 0,72 mmol) v THF se při 0°C přikapal 4-methylfenylmagnesiumbromid (0,5M v THF, 1,75 ml, 0,87 mmol). Roztok se míchal 2 hodiny při 0°C , reakce se ukončila ledovou vodou, směs se extrahovala EtOAc, promyla vodou a solankou, sušila a zahustila. Chromatografie zbytku na silikagelu (95:5 hexan/EtOAc, 93:7 hexan/EtOAc) poskytla titulní sloučeninu (0,091 g, 30 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7,5 (m, 6H, ArH), 7,3 (t, 4H, ArH), 7,2 (t, 4H, ArH), 4,35 (s, 1H), 2,8 (d, 2H), 2,4 (m, 5H), 2,2 (td, 2H), 1,75 (d, 2H);

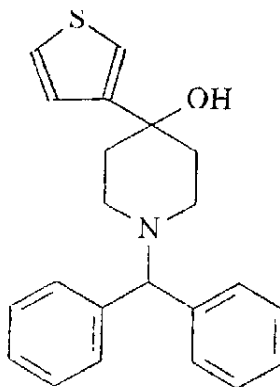
20

MS (CI) 358 ($M + 1$);

Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO} \cdot 1,2 \text{ H}_2\text{O}$: vypočítáno: C 79,2, H 7,82, N 3,69; nalezeno: C 78,90, H 8,02, N 3,85.

25

Příklad 3



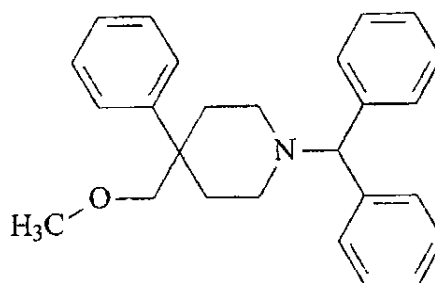
K roztoku 3-bromthiofenu (0,15 g, 0,95 mmol) v Et₂O se při -70 °C přikapalo n-BuLi (2,5M, 0,38 ml, 0,95 mmol) a směs se míchala 2 hodiny. K reakční směsi se přidal roztok produktu z Kroku 1 Příkladu 2 (230 mg, 0,87 mmol) v Et₂O (4 ml) a směs se ponechala pomalu zahřát na rt v průběhu 3 hodin, reakce se ukončila ledovým vodným NH₄Cl a směs se extrahovala Et₂O, promyla H₂O a solankou, sušila a zahustila. Chromatografie zbytku (95:5 hexan/EtOAc) poskytla titulní sloučeninu (90 mg).

¹H NMR (CDCl₃): δ 7,5 (d, 2H), 7,35 (bt, 4H), 7,25 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 2,8 (d, 2H), 2,5 (t, 2H), 2,3 (dt, 2H), 2,0 (d, 2H);

MS (CI) 350 (M + 1);

Elementární analýza pro C₂₂H₂₂NOS · 1,1 HCl · 0,9 H₂O: vypočítáno: C 65,11, H 6,43, N 3,54, S 7,8, Cl 9,61; nalezeno: C 65,27, H 6,54, N 3,45, S 7,30, Cl 9,43.

Příklad 4



Krok 1: 4-Fenyl-4-piperidinkarboxaldehyd (1,0 g, 5,29 mmol) se alkyloval s použitím postupu z Příkladu 1, Kroku 1, za vzniku žádaného produktu (1,69 g, 90 %).

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,40 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,25 (s, 1H), 7,20 – 7,50 (m, 15H), 9,42 (s, 1H).

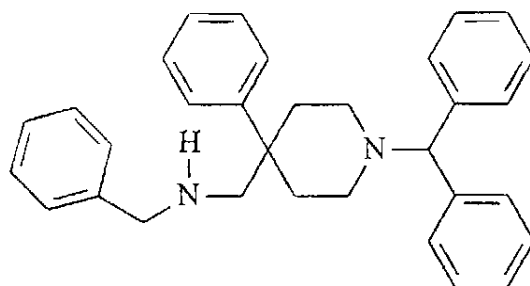
Krok 2: K roztoku produktu z Kroku 1 (3,0 g, 8,45 mmol) ochlazenému na 0 °C se přidal NaBH₄ (1,0 g, 26,32 mmol). Po 0,5 hodině se k reakční směsi přidala 1N HCl a směs se zahustila. Zbytek se extrahoval CH₂Cl₂, sušil (MgSO₄) a odpařil. Sloupcovou chromatografií zbytku (4:1 hexan:EtOAc) se získal žádaný primární alkohol.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,00 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 3,65 (d, 2H), 4,20 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 7,2 – 7,6 (m, 15H).

Krok 3: Produkt z Kroku 2 reagoval s NaH v DMF 0,5 hodiny při 0 °C. Přidal se CH₃I a reakční směs se zahřála na rt a míchala přes noc. Reakční směs se nalila na led, extrahovala Et₂O, sušila (MgSO₄) a odpařila. Sloupcová chromatografie zbytku poskytla titulní sloučeninu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,10 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 4,38 (s, 1H), 7,21 – 7,52 (m, 15H).

Příklad 5



Krok 1: Roztok 4-fenyl-4-kyanopiperidinhydrochlorid (5,0 g, 22,4 mmol) v DMF (30 ml) se nechal reagovat s Et₃N (7,20 ml, 47 mmol) a bromdifenylmethanem (6,38 g, 25,80 mmol) a míchal se při rt v dusíkové atmosféře 20 hodin. Reakční směs se zahustila ve vakuu a rozdělila mezi EtOAc a H₂O. Organická vrstva se promyla vodou (2x) solankou a poté se sušila (MgSO₄), filtrovala a zahustila. Chromatografie (SiO₂, 19:1 hexan/EtOAc) poskytla 6,0 g (76 %) žádaného produktu.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,21 (m, 4H), 2,49 (t, J = 12,3 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 7,45 (m, 15H).

Krok 2: K roztoku produktu z Kroku 1 (6,0 g, 17 mmol) v Et₂O (40 ml) ochlazenému na 0 °C a se pod dusíkovou atmosférou během 0,5 hodiny přikapal 1M roztok LAH (34,10 ml, 34 mmol). Reakční směs se nechala zahřát na rt a poté se 4 hodiny refluxovala. Reakční směs se ochladila na 0 °C a přilila se do ní voda (8 ekv.). Reakční směs se nechala zahřát na rt a 1 hodinu se míchala. Výsledná pevná látka se odfiltrovala a promyla Et₂O, a filtrát po zahuštění poskytl 5,45 g (90 %) žádaného produktu.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,84 (m, 2H), 2,16 (m, 4H), 2,56 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 7,25 (m, 15H).

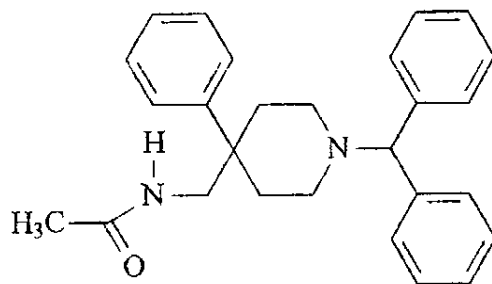
Krok 3: Roztok produktu z Kroku 2 (0,2 g, 0,56 mmol) v CH₂Cl₂ (3 ml) reagoval s benzoylchloridem (0,078 ml, 0,673 mmol) a pyridinem, (0,045 g, 0,568 mol) při rt pod dusíkovou atmosférou 18 hodin. Reakční směs se zahustila a rozdělila mezi H₂O a CH₂Cl₂. Organická vrstva se promyla vodou (2x) a solankou, poté se sušila (MgSO₄), filtrovala a zahustila. Chromatografie (SiO₂, 3:1 hexan/EtOAc) poskytla 0,2 g (77 %) žádaného produktu.

¹H NMR (CD₃OD): δ 2,13 (m, 6H), 2,66 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 7,11 – 7,65 (m, 20H).

Krok 4: Roztok produktu z Kroku 3 (0,075 g, 0,16 mmol) v THF (3 ml) se za míchání ochladil na 0 °C. Pod N₂ se přidal LAH (pevný, 0,025 g, 0,65 mmol) a směs se dále míchala 0,25 hodiny. Poté se reakční směs 5 hodin refluxovala a následně 18 hodin míchala při rt. Reakční směs se ochladila na 0 °C a reakce se ukončila vodou (8 ekv.). Reakční směs se nechala zahřát na rt a míchala se 1 hodinu. Výsledná pevná látka se odfiltrovala a promyla Et₂O, filtrát se sušil (MgSO₄) a zahustil. Chromatografie (neutrální Al₂O₃, CH₂Cl₂, poté 3:1 CH₂Cl₂ : EtOAc) poskytla 0,014 g (20 %) titulóvní sloučeniny.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,90 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 7,01 – 7,38 (m, 20H).

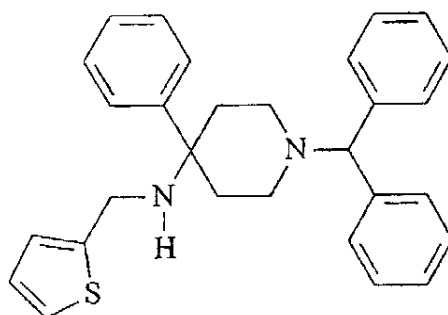
Příklad 6



Produkt z Kroku 2 Příkladu 5 (0,2 g, 0,561 mmol) se smíchal s acetanhydridem (3 ml) a Et₃N (0,096 ml, 0,67 mmol) a směs se míchala 18 hodin při rt. Reakční směs se zahustila a rozdělila mezi H₂O a CH₂Cl₂. Organická vrstva se promyla vodou (2x) a solankou, poté se sušila (MgSO₄), filtrovala a zahustila za vzniku 0,214 g (95 %) titulní sloučeniny.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,87 (m, 5H), 2,16 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 7,12 – 7,40 (m, 20H).

Příklad 7



Krok 1: K roztoku 4-fenyl-4-hydroxypiperidinu (10,0 g, 56,4 mmol) v DMF (60 ml) se přidal Et₃N (8,28 ml, 59,2 mmol) a benzylbromid (7,37 ml, 62,10 mmol) a směs se míchala 20 hodin při rt v dusíkové atmosféře. Reakční směs se zahustila ve vakuu, pH se upravilo na hodnotu 8 nasyceným NaHCO₃ a směs se rozdělila mezi EtOAc a H₂O. Organická vrstva se promyla dvakrát vodou, poté solankou, sušila se (MgSO₄), filtrovala a zahustila. Chromatografie (neutrální Al₂O₃, hexan, poté 1:1 hexan : EtOAc) poskytla 11,95 g (80 %) žádaného produktu.

Krok 2: Ke směsi produktu z Kroku 1 (30,0 g, 0,112 mol) a (CH₃)₃SiCN (59,94 ml, 0,448 mol), ochlazené na -15 °C v lázni ethylenglykol/CO₂ se v dusíkové atmosféře přikapala ledová AcOH (47 ml), vnitřní teplota se udržovala na -15 °C. Při intenzivním míchání se přikape koncentrovaná H₂SO₄ (47 ml, 0,34 mol), vnitřní teplota se udržovala na -15 °C. Chladicí lázeň se poté odstranila a reakční směs se míchala při rt 18 hodin. Reakční směs se nalila na led, pH se upravilo na hodnotu 7 50% roztokem NaOH, teplota se udržovala na 25 °C. Reakční směs se poté extrahovala CH₂Cl₂, organická vrstva se promyla vodou (2x), poté solankou, sušila se (MgSO₄), filtrovala a zahustila. Rekrystalizace z EtOAc/hexan (1:10) poskytla 22,35 g (68 %) žádané sloučeniny.

¹H NMR (CD₃OD): δ 2,10 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 2,82 (d, J = 11,50 Hz, 2H), 3,57 (s, 2H), 7,20 – 7,43 (m, 10H), 8,05 (s, 1H).

Krok 3: Produkt z Kroku 2 (20 g, 67,9 mmol) se míchal v dusíkové atmosféře 48 hodin s 5% (w/w) koncentrovanou HCl (aq)/CH₃OH (350 ml). Směs se zahustila za vzniku pěny, která se suspendovala v Et₂O a zahustila pro odstranění nadbytku HCl. Výsledná pevná látka se resuspendovala v Et₂O a zahustila pro odstranění nadbytku HCl. Výsledná pevná látka se resuspendovala v Et₂O, oddělila vakuovou filtrací, promyla Et₂O a sušila ve vakuu za vzniku 23 g (100 %) žádaného produktu.

¹H NMR (CD₃OD) di-HCl soli: δ 2,59 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 13,3 Hz, 2H), 3,07 (d, J = 13,50 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 13 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 7,56 (m, 10H).

Krok 4: Produkt z Kroku 3 (24,10 g, 71 mmol) se smíchal v dusíkové atmosféře s CH₂Cl₂ (300 ml), (tBoc)₂O (17,0 g, 78,1 mmol) a Et₃N (14,37 g, 0,142 mol) a směs se míchala 18 hodin při rt. Reakční směs se rozdělila mezi CH₂Cl₂ a H₂O a vodná vrstva se extrahovala CH₂Cl₂. Spojené organické vrstvy se promyly vodou (2x), poté solankou, sušily se (MgSO₄), filtrovaly a zahustily. Výsledná pevná látka se suspendovala v Et₂O a sonikovala, filtrovala a sušila za vzniku žádané sloučeniny (21,98 g, 90 %).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,09 (bs, 2H), 1,39 (s, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,65 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 7,18 – 7,40 (m, 10H).

Krok 5: Produkt z Kroku 4 (5,22 g, 14,2 mmol) se smíchal s CH₃OH (430 ml), Pd(OH)₂/C (3,0 g) a NH₄COOH (18,86 g, 0,298 mol) a refluxoval 8 hodin v dusíkové atmosféře. Reakční směs se filtrovala přes celit a promyla CH₃OH. Spojené filtráty se zahustily za vzniku žádaného produktu (3,90 g, 97 %).

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,10 (bs, 2H), 1,39 (s, 7H), 1,90 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 7,17 – 7,41 (m, 5H).

Krok 6: Produkt z Kroku 5 (2,74 g, 9,91 mmol) se smíchal s CH₃CN (85 ml), Et₃N (1,75 ml, 12,40 mmol) a bromdifenylnmethanem (2,70 g, 10,9 mmol) a směs se míchala 18 hodin při rt v dusíkové atmosféře. Směs se zahustila a zbytek se rozdělil mezi EtOAc a H₂O. EtOAc vrstva se promyla vodou (2x), solankou, poté se sušila (MgSO₄), filtrovala a zahustila. Chromatografie (neutrální Al₂O₃, hexan, poté 4:1 hexan : EtOAc) poskytla 2,85 g (65 %) žádaného produktu.

¹H NMR (CD₃OD): δ 1,07 (bs, 2H), 1,37 (s, 7H), 2,23 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 2,74 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 4,27 (s, 1H), 7,10 – 7,47 (m, 15H).

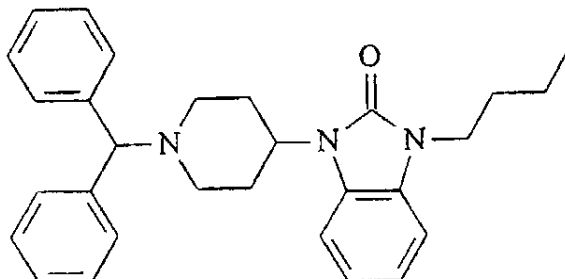
Krok 7: Produkt z Kroku 6 (4,6 g, 10 mmol) se smíchal s 1,4-dioxanem (38 ml) a 4M HCl v 1,4-dioxanu (25 ml, 101 mmol) a směs se míchala 4 hodiny při rt v dusíkové atmosféře. Směs se zahustila a zbytek se suspendoval v Et₂O a opět zahustil. Výsledná pevná látka se resuspendovala v Et₂O, sonikovala a produkt se oddělil vakuovou filtrací a sušil za vzniku 3,27 g (80 %) žádaného produktu.

¹H NMR (CD₃OD) di-HCl soli: δ 2,91 (m, 8H), 5,34 (s, 1H), 7,37 – 7,77 (m, 15H).

Krok 8: K suspenzi produktu z Kroku 7 (0,3 g, 0,722 mmol) v CH₂Cl₂ (3 ml) se v dusíkové atmosféře při rt přidal 2-thiofenkarboxaldehyd (0,133 ml, 1,44 mmol). Hodnota pH reakční směsi se upravila na 6 přidáním Et₃N a směs se míchala 0,5 hodiny. Poté se přidal Na(OAc)₃BH (0,230 g, 1,08 mmol) a reakční směs se míchala 3 hodiny při rt v dusíkové atmosféře. Reakce se ukončila nasyceným vodným NaHCO₃ a směs se rozdělila mezi Et₂O a H₂O. Organická vrstva se promyla vodou (2x), solankou, sušila (MgSO₄), filtrovala a zahustila. Chromatografie (SiO₂, toluen, poté 1:19 EtOAc:toluen) poskytla 0,158 g (50 %) žádaného produktu.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,96 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,13 – 7,50 (m, 16H).

5 Příklad 8



Krok 1: Roztok 4-(2-oxo-1-benzimidazolyl)-piperidinu v CH_3CN se alkyloval podle postupu popsaného v Kroku 1 Příkladu 1 za vzniku žádané sloučeniny.

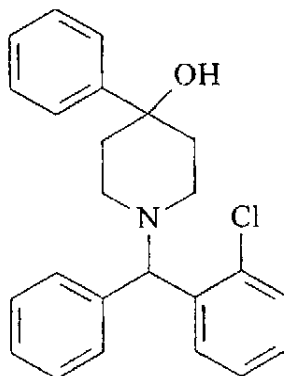
10 Krok 2: K roztoku 3-[1-(difenylmethyl)-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazo-1-onu (2,5 g, 6,6 mmol) v DMF (25 ml) se přidal NaH a směs se míchala 1 hodinu při rt. Ke směsi se při rt přidal n-butyljodid a směs se míchala přes noc. Reakce se ukončila ledovou vodou, směs se extrahovala EtOAc, promyla vodou a solankou, sušila (MgSO_4) a zahustila. Chromatografie zbytku na silikagelu (1:9 EtOAc/hexan) poskytla titulní sloučeninu (2,35 g).
15 Titulní sloučenina se rozpustila v Et_2O , přidala se HCl v Et_2O (8 ml, 1 mol), směs se míchala 1 hodinu a filtrovala za vzniku HCl soli.

20 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,55 (m, 4H, ArH), 7,35 (m, 5H, ArH), 7,25 (m, 2H, ArH), 7,15 (m, 2H, ArH), 7,1 (m, 1H, ArH), 4,4 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,15 (d, 2H), 2,6 (dq, 2H), 2,1 (t, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,0 (t, 3H);

ESI-MS 440 ($\text{M}+1$);

25 Elementární analýza pro $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: vypočteno: C 70,5, H 7,3, N 8,5, Cl 7,18, nalezeno: C 70,48, H 7,28, N 8,49, Cl 7,49.

Příklad 9



30 K roztoku 2-(chlorfenyl)fenylmethanolu (300 mg, 1,38 mmol) v CH_2Cl_2 se při rt přidal SOCl_2 (247 mg, 2,07 mmol) a směs se míchala při rt 5 hodin a zahustila. Zbytek se rozpustil v CH_3CN , přidal se K_2CO_3 , 4-fenyl-4-hydroxypiperidin a NaI. Směs se míchala a refluxovala přes noc, filtrovala a zahustila. Chromatografie zbytku na silikagelu (9:1 hexan/EtOAc) poskytla titulní sloučeninu.

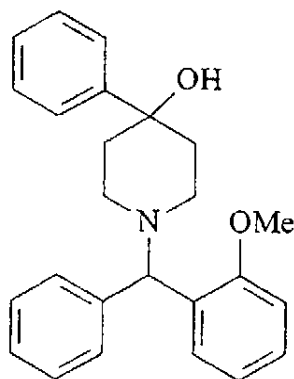
^1H NMR (CDCl_3): δ 7,91 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,26 (t, 3H), 7,16 (t, 3H), 5,0 (s, 1H), 2,8 (dd, 2H), 2,5 (dq, 2H), 2,2 (dt, 2H), 1,75 (d, 2H).

5 Titulní sloučenina se rozpustila v etheru, přidala se $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (1M) za vzniku HCl soli.

MS CI 378 ($\text{M}+1$);

10 Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NOCl} \cdot \text{HCl} \cdot 0,2 \text{ H}_2\text{O}$: vypočítáno: C 68,97, H 6,13, N 3,35, Cl 16,96, nalezeno: C 68,87, H 6,04, N 3,35, Cl 17,00.

Příklad 10



15 Krok 1: Roztok 4-piperidinmonohydráthydrochloridu (880 mg, 5 mmol) v CH_3CN se alkyloval mandelonitrilem (1 g, 7,51 mmol) postupem popsáním v Příkladu 9. Chromatografie zbytku na silikagelu a následná rekrytalizace (EtOAc) poskytla žádanou sloučeninu (630 mg).

20 Krok 2: K roztoku produktu z Kroku 1 (330 mg, 1,185 mmol) v THF se při 0°C přidal roztok 2-methoxyfenylmagnesiumbromidu v THF (24 ml, 0,5M, 11,85 mmol). Ledová lázeň se odstranila a reakční směs se míchala a refluxovala 6 hodin. Reakce se ukončila vodným NH_4Cl , směs se extrahovala EtOAc , promyla solankou, sušila a zahustila. Chromatografie zbytku (95:5, 9:1 hexan/ EtOAc) poskytla titulní sloučeninu (330 mg).

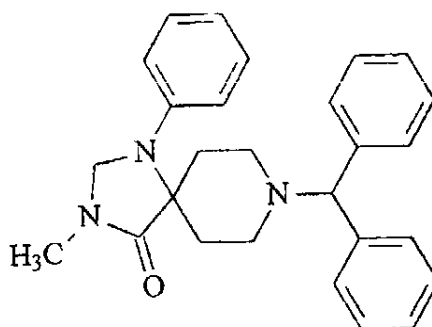
25 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,76 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,03 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,88 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,94 (d, 1H), 2,82 (d, 1H), 2,45 (td, 2H), 2,26 (t, 2H), 1,78 (d, 2H).

30 Titulní sloučenina se rozpustila v etheru, přidala se $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ a směs se míchala 1 hodinu a filtrovala za vzniku HCl soli.

MS FAB 374,1 ($\text{M}+1$);

35 Elementární analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,15 \text{ H}_2\text{O}$: vypočítáno: C 72,77, H 6,91, N 3,39, Cl 8,59, nalezeno: C 72,76; H 7,02, N 3,59, Cl 8,83.

Příklad 11



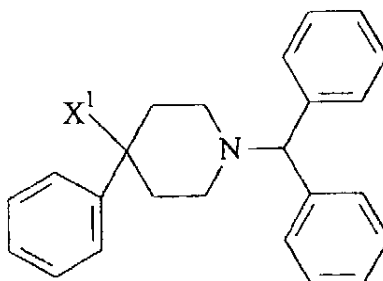
5 Krok 1: Roztok 1-fenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-onu (0,5 g) v CH₃CN se alkyloval postupem popsaným v Kroku 1 Příkladu 1 za vzniku žádané sloučeniny.

Krok 2: Produkt z Kroku 1, 1-fenyl-8-(diphenylmethyl)-1,3,8-triazaspiro[4,5]dekan-4-on (0,4 g) se alkyloval CH₃I postupem popsaným v Kroku 2 Příkladu 1 za vzniku titulní sloučeniny (0,25 g).

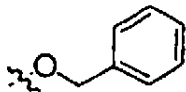
10 ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70 (d, 2H), 2,85 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 4,50 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,20 – 7,60 (m, 12H).

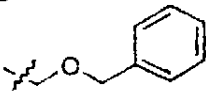
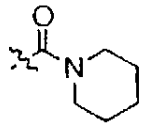
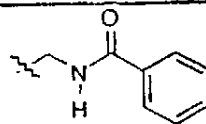
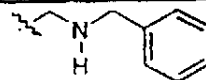
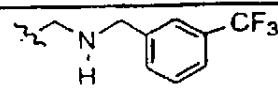
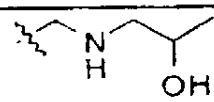
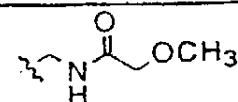
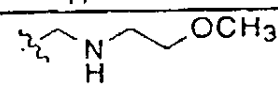
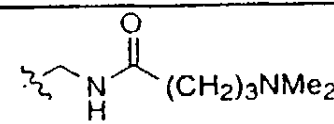
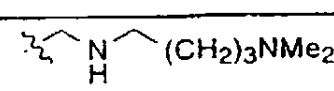
15 Sloučeniny popsané v následujících tabulkách se z příslušných výchozích látek připraví postupy z Příkladů 1 až 11.

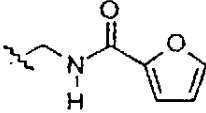
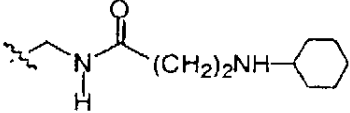
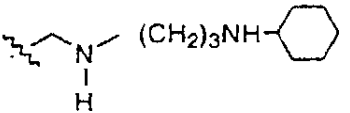
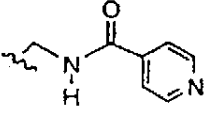
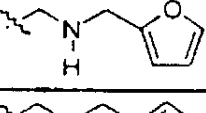
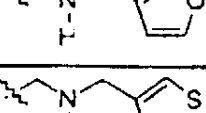
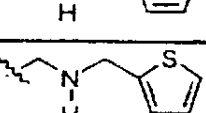
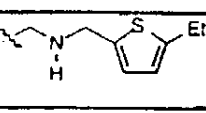
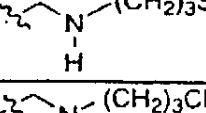
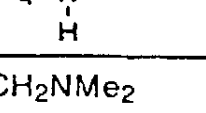
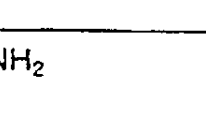
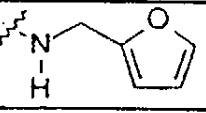
Tabulka 1

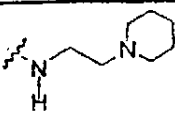
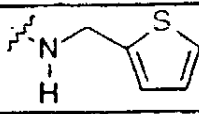


kde X^I se definuje níže

X ^I	Fyzikální údaje
H	C ₂₄ H ₂₅ N FAB 283,3 (100), 167,2 52)
OMe	C ₂₅ H ₂₇ NO FAB 358 (80), 167 (70)
OEt	C ₂₆ H ₂₉ NO:HCl FAB 342 (67) 167 (100)
	C ₂₇ H ₃₁ NO ESI 386,1 (79), 167 (100)
	C ₃₁ H ₃₁ NO:HCl ESI 434,2 (62), 167 (100)
CN	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ FAB 353,2 (53), 275,10 (24).
CHO	C ₂₅ H ₂₅ NO CI 356 (28), 167 (100)
CH ₂ OH	C ₂₅ H ₂₇ NO CI 358,1 (37), 167 (100)

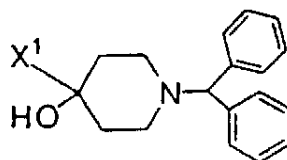
	$C_{32}H_{33}NO:HCl$ FAB 448,1 (46), 167,2 (100)
CH_2OMe	$C_{25}H_{27}NO$ FAB 357,10 (10), 167 (100)
CH_2OEt	$C_{26}H_{29}NO$ CI 373,3 (12), 372(42), 167 (100)
	$C_{30}H_{34}NO$ CI 440,25 (33), 439,2 (100), 167,2 (89)
CH_2NH_2	$C_{25}H_{28}N_2:2HCl$ ESI 357,10 (37), 167 (100)
$CH_2NHCOCH_3$	$C_{27}H_{30}N_2O$ ESI 399,1 (53), 167,0 (100)
	$C_{32}H_{32}N_2O$ FAB 462,1(15), 461,1(41), 393 (8)
	$C_{32}H_{34}N_2:HCl$ ESI 447,1 (100), 281,1 (29)
	$C_{33}H_{32}N_2F_3:HCl$ ESI 515(100), 349,10 (33), 167 (49)
$CH_2NHCH_2CH_3$	$C_{27}H_{32}N_2:HCl$ ESI 385,1(100), 219,10 (26), 167 (76)
	$C_{29}H_{36}N_2O:HCl$ CI 429 (53), 351 (100) 327 (13), 167 (34)
	$C_{28}H_{32}N_2O_2$ CI 429 (100), 351 (9), 261 (11), 167 (81)
	$C_{28}H_{34}N_2O:HCl$ CI 415(100), 327 (33), 167 (65)
	$C_{31}H_{39}N_3O:HCl$ ESI 470 (100), 304 (51), 259 (16), 167 (46)
	$C_{31}H_{41}N_3:HCl$ ESI 456 (100), 290 (11), 167 (11)

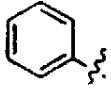
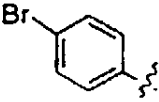
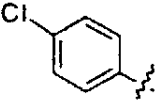
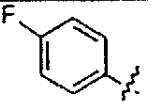
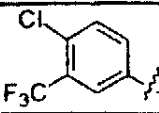
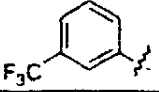
	$C_{30}H_{30}N_2O_2$ ESI 451(100), 283 (8), 167 (94)
	$C_{34}H_{43}N_3O:HCl$ ESI 510 (88), 344 (73), 167 (100)
	$C_{32}H_{41}N_3:HCl$ ESI 468 (98), 302 (22), 167 (100)
	$C_{31}H_{31}N_3O:HCl$ CI 462(100), 384 (4), 167 (45)
	$C_{30}H_{32}N_2O:Cl$ ESI 437 (100), 271 (11), 167 (41)
	$C_{30}H_{32}N_2O:HCl$ ESI 437 (87), 271 (7), 167 (100)
	$C_{30}H_{32}N_2S:HCl$ ESI 453 (92), 167 (100)
	$C_{30}H_{32}N_2S:HCl$ ESI 453 (100), 287 (6), 167 (78)
	$C_{32}H_{36}N_2S:HCl$ ESI 481 (69), 340 (5), 167 (100)
	$C_{29}H_{36}N_2S:HCl$ ESI 445 (100), 399 (3), 279 (11), 167 (84)
	$C_{29}H_{33}N_2F_3:HCl$ ESI 467 (69), 167 (100)
CH_2NMe_2	$C_{27}H_{32}N_2:HCl$ FAB 385,3 (100), 219,2 (6), 162,2 (77)
NH_2	$C_{24}H_{26}N_2:HCl$ ESI 343 (48), 326 (70), 167 (100)
$NH(CH_2)_3NEt_2$	$C_{31}H_{41}N_3:HCl$ ESI 456 (72), 326 (74), 167 (100)
	$C_{29}H_{30}N_2O:HCl$ CI 423 (60), 326 (100), 167 (74)

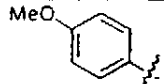
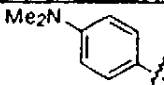
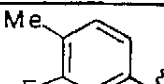
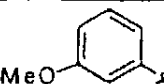
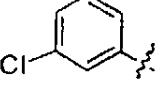
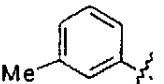
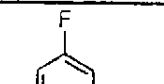
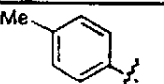
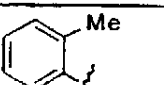
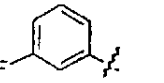
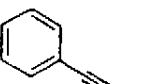
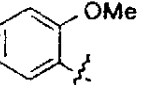
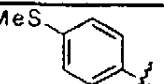
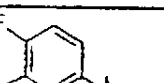
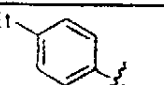
	$C_{31}H_{39}N_3 \cdot HCl$ ESI 454(76), 326 (60), 167 (100)
	$C_{29}H_{30}N_2S \cdot HCl$ FAB 439 (90), 326 (25), 167 (100)
NHMe	$C_{25}H_{28}N_2 \cdot HCl$ ESI 357 (20), 326 (87), 167 (100)
NMe ₂	$C_{26}H_{30}N_2 \cdot HCl$ ESI 371 (11), 326 (81), 167 (100)

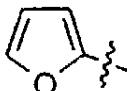
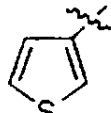
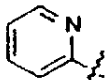
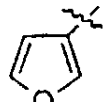
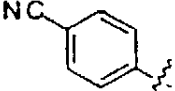
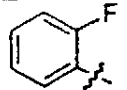
Tabulka 2

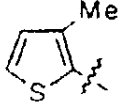
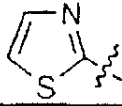
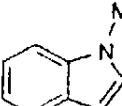
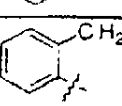
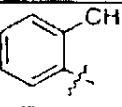
5

kde X¹ se definuje níže

X ¹	Fyzikální údaje
	$C_{24}H_{25}NO$ FAB 343,1 (13), 342,1 (26)
	$C_{24}H_{24}BrNO$ ESI 424 (20) 422 (18) 167-2 (92)
	$C_{24}H_{24}NOCl$ CI 363 (43), 362 (22), 167,20 (100)
	$C_{24}H_{24}FNO$ 361 (22), 167,2 (75)
Benzyl	$C_{25}H_{27}NO$ CI 358,1 (62), 167 (78)
n-Propyl-fenyl	$C_{27}H_{31}NO \cdot HCl$ FAB 386,1 (46), 167 (100)
	$C_{25}H_{23}NOF_3Cl$ EI 369 (3), 368 (14), 167 (100)
	$C_{25}H_{24}F_3NO$ FAB 413(31), 412 (57), 167 (100)

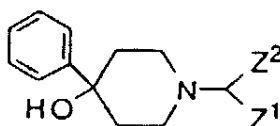
	$C_{25}H_{27}NO_2$ CI 374,45(M+1), 266,30 (39%), 167,25 (100%)
	$C_{26}H_{30}N_2O$ FAB 387 (86%), 369 (22%)
	$C_{25}H_{26}NOF$ FAB 376,2 (68%), 375,2 (32%), 358,20 (6)
	$C_{25}H_{27}NO_2$ CI 374,45 (58%), 375,45 (27%), 356,35 (29)
	$C_{24}H_{24}ClNO$ CI 378,35 (31%), 377,35 (18%), 360,30 (22)
	$C_{25}H_{27}NO$ CI 358,35 (68), 357,35 (38), 340,35 (47), 167,25 (100)
	$C_{24}H_{23}F_2NO$ CI 380,35(28%), 379,35 (22), 362,35 (23), 167,25 (100)
	$C_{25}H_{27}NO$ CI 358,35 (63), 357,35 (43), 340,35 (53), 167,25 (100)
	$C_{25}H_{27}NO$ CI 358,35 (49), 357,35 (41), 340,35 (35), 167,25 (100)
	$C_{24}H_{24}FNO$ CI 362,35 (41), 361,35 (218), 344,35 (39), 167,25 (100)
	$C_{26}H_{25}NO$ FAB 368(37), 367 (38), 366(100), 290 (41)
	$C_{25}H_{27}NSO$ FAB 375 (10), 374,20 (40), 306,7 (13)
	$C_{25}H_{27}NSO$ FAB 390 (22), 389(27), 388 (100), 312 (48)
	$C_{24}H_{23}NOF_2$ 380,2 (11), 379,2 (16), 378,2 (31)
	$C_{26}H_{29}NO$ CI 373,45 (22), 372,40 (82), 354,35 (60), 167,25 (100)

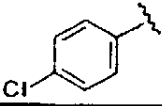
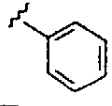
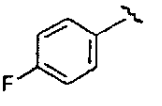
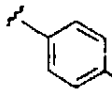
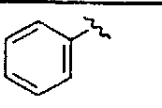
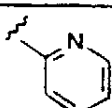
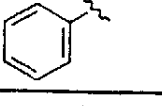
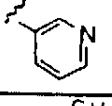
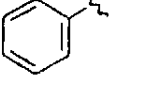
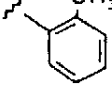
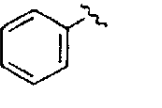
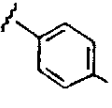
	$C_{24}H_{31}NO$ FAB 350,3 (4), 349,3 (7), 348 917)
n Hexyl	$C_{24}H_{33}NO$ FAB 352 (85), 274 (189)
n propyl	$C_{27}H_{31}NO$ ESI 386 (70), 167 (100)
n butyl	$C_{28}H_{33}NO$ ESI 400,1 (68), 167 (100)
	$C_{21}H_{25}NO:HCl$ ESI 308,1 (32), 167,0 (100)
	$C_{22}H_{23}NO_2:HCl$ CI 334,25 (34), 333,25 (26), 316,25 (41), 167,25 (100)
	$C_{22}H_{23}NOS:HCl$ CI 350,25 (32), 349,35 (24), 332,25 (41), 167,25 (100)
	$C_{22}H_{23}NOS:HCl$ CI 350,25 (27), 349,35 (18), 332,25 (20), 167,25 (100)
	$C_{23}H_{24}N_2O:HCl$ ESI 345,1(68), 167 (100)
	$C_{22}H_{23}NO_2$ CI 334,25(37), 333,25 (24), 316,25 (31), 167,25 (100)
	$C_{25}H_{24}N_2O:HCl$ FAB 369,3 (3), 368,3 (6), 367,3 (13)
	$C_{21}H_{27}NO:HCl$ CI 310,40 (38), 309,40 (25), 292,40 (33), 167,25 (100)
	$C_{24}H_{24}NOF:HCl$ FAB 362,1 (100), 232,1 (11)
	$C_{22}H_{29}NO:HCl$ FAB 324,30(100)
	$C_{21}H_{25}NO:HCl$ CI 308,2 (64), 307,2 (30), 290,2 (57), 167,25 (100)

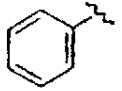
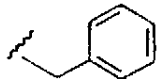
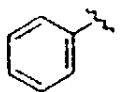
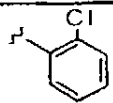
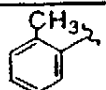
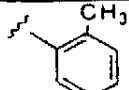
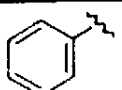
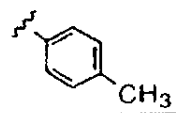
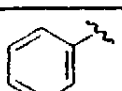
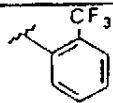
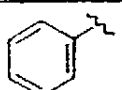
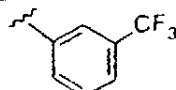
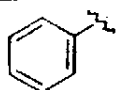
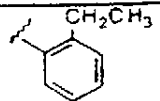
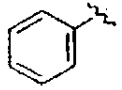
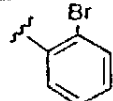
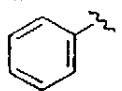
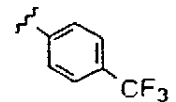
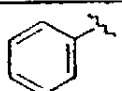
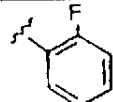
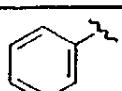
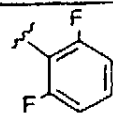
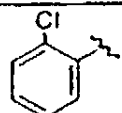
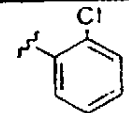
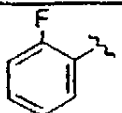
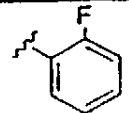
	$C_{23}H_{25}NOS:HCl$ CI 364,15 (69), 346,15 (71), 167,25 (100)
	$C_{21}H_{22}N_2SO:HCl$ CI 351,1 (52), 350,1 (8), 266,15 (12), 167,2 (100)
	$C_{27}H_{28}N_2O:HCl$ FAB 397,2 (80), 167,2 (100)
	$C_{25}H_{28}N_2O:HCl$ ESI 373,1 (28), 167 (100)
	$C_{25}H_{27}NO_2:HCl$ ESI 374,1 (43), 167 (100)

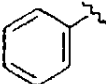
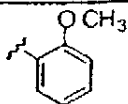
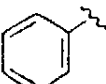
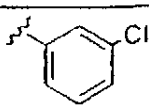
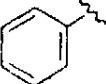
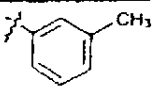
Tabulka 3

5

kde Z^1 a Z^2 se definují níže

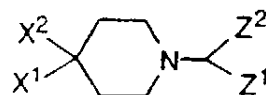
Z^1	Z^2	Fyzikální údaje
		$C_{24}H_{24}NOCl$ CI 380 (30), 378,1 (100), 201 (100)
		$C_{24}H_{23}NOF_2$ CI 380,15 (79), 379,15 (47), 362,05 (100)
		$C_{23}H_{24}N_2O:HCl$ ESI 345,1(69), 327,1 (49), 168 (100)
		$C_{23}H_{24}N_2O:HCl$ ESI 345,1 (58), 168 (100)
		$C_{25}H_{27}NO:HCl$ CI 358,20 (60), 340,20 (51), 181,25 (100)
		$C_{24}H_{24}NOBr:HCl$ ESI 424,1 (17), 422 (17), 247,1 (100), 245,1 (99)

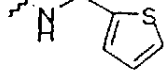
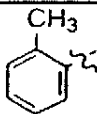
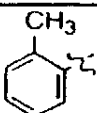
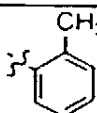
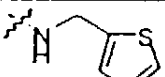
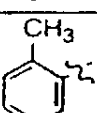
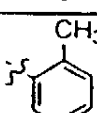
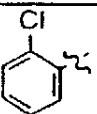
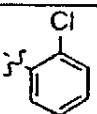
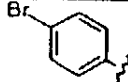
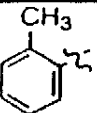
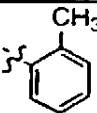
		$C_{25}H_{27}NO:HCl$ ESI 358,1(32.70), 181 (100)
		$C_{24}H_{24}NOCl:HCl$ CI 380,10 (30), 378,15 (100)
		$C_{26}H_{29}NO:HCl$ ESI 372,1 (24), 195,1 (100)
		$C_{25}H_{27}NO:HCl$ ESI 358,1 (48%), 181,1 (100)
		$C_{25}H_{24}ONF_3:HCl$ ESI 412,1 (56), 235 (100)
		$C_{25}H_{24}ONF_3:HCl$ ESI 412,1 (73), 235,1 (100)
		$C_{26}H_{29}NO:HCl$ ESI 372,1 (39), 195,1 (100)
		$C_{24}H_{24}NOBr:HCl$ ESI 424,10 (48), 422,1(47), 245,1 (100)
		$C_{25}H_{24}ONF_3:HCl$ ESI 412,1 (54), 235,10 (100)
		$C_{24}H_{24}NOF:HCl$ ESI 362,1 (23), 185,1 (100)
		$C_{24}H_{23}NOF_2:HCl$ CI 380,15 (100), 362,15 (89), 203,25 (99)
		$C_{24}H_{23}NOCl_2:HCl$ ESI 416,1 (7), 414 (32), 412 (45), 235,1 (100)
		$C_{24}H_{23}NOF_2:HCl$ CI 380,15 (79), 379,15 (45), 362,05 (100)

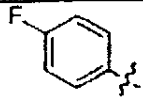
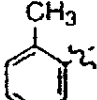
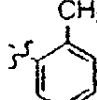
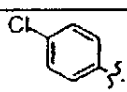
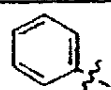
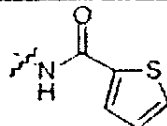
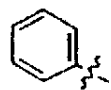
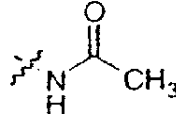
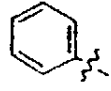
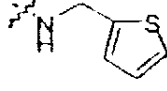
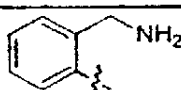
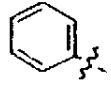
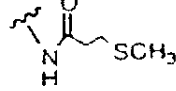
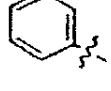
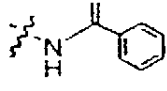
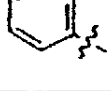
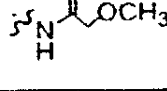
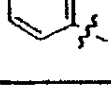
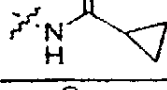
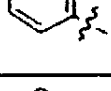
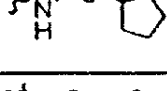
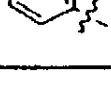
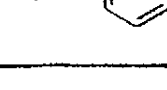
		$C_{25}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ FAB 374,1 (100), 197 (73)
		$C_{24}H_{24}NOCl \cdot HCl$ FAB 380,1(27), 378,2 (80), 201,0 (100)
		$C_{25}H_{27}NO \cdot HCl$ ESI 358,1 (15), 181,1 (100)

Tabulka 4

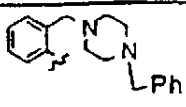
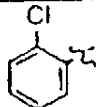
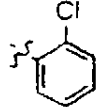
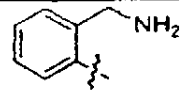
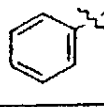
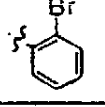
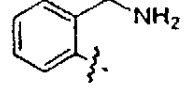
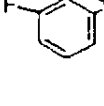
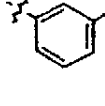
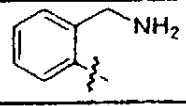
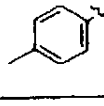
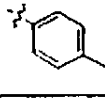
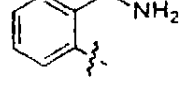
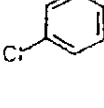
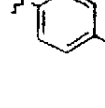
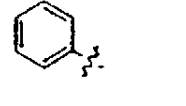
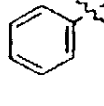
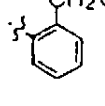
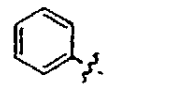
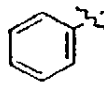
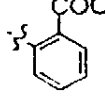
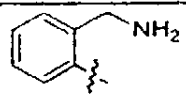
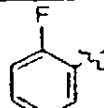
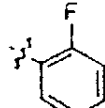
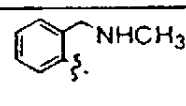
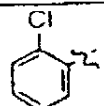
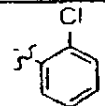
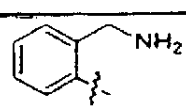
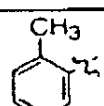
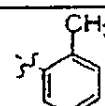
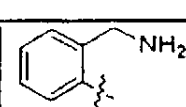
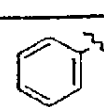
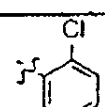
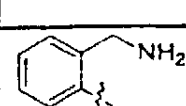
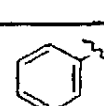
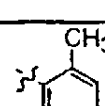
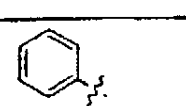
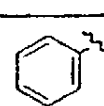
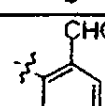
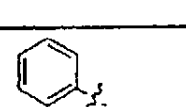
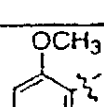
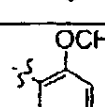
5

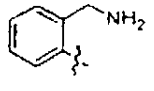
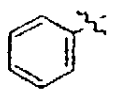
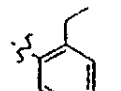
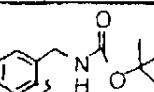
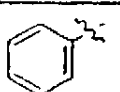
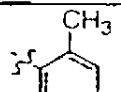
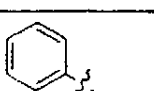
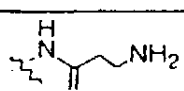
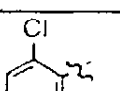
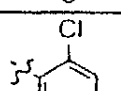
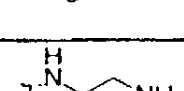
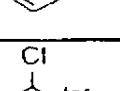
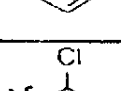
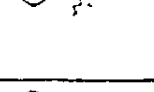
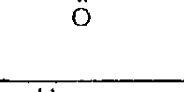
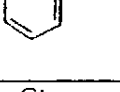
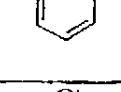
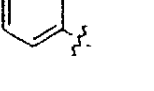
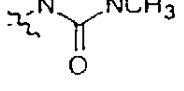
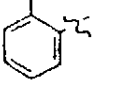
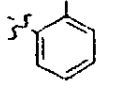
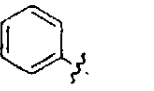
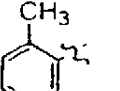
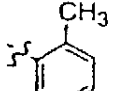
kde X^1 , X^2 , Z^1 a Z^2 se definují níže

X^1	X^2	Z^1	Z^2	Fyzikální údaje
				$C_{30}H_{32}N_2S \cdot HCl$ ESI 453 (24), 340(27), 181 (100)
	NH_2			$C_{26}H_{30}N_2 \cdot HCl$ ESI 371 (16) 195 (100)
				$C_{31}H_{34}N_2S \cdot HCl$ ESI 467 (25), 354 (30), 195 (100)
	NH_2			$C_{24}H_{24}N_2Cl_2 \cdot HCl$ ESI 413 (18), 411 (26), 396 (39), 394 (51), 237 (69), 235 (100)
	OH			$C_{26}H_{28}BrNO \cdot HCl$ 450 (12), 195,1 (100)

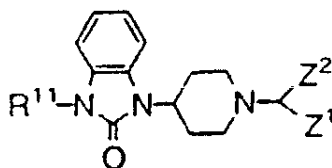
	OH			C ₂₆ H ₂₈ FNO:HCl ESI 390,1 (9,6), 195,1 (100)
	OH			C ₂₆ H ₂₈ ClNO:HCl 407,1 (5), 195,1 (100) 406,1 (16)
				C ₃₁ H ₃₂ N ₂ OS ESI 481 (25), 195 (100)
				C ₂₈ H ₃₂ N ₂ O Cl 413(31), 354 (8), 195 (100)
				C ₂₉ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ S:HCl ESI 509 (10), 507 (14), 396 (56), 394 (77), 237 (68), 235 (100)
	OH			C ₂₅ H ₂₆ N ₂ OCl ₂ :HCl ESI 443(42), 441 (56), 425 (31), 235 (100)
				C ₃₀ H ₃₆ N ₂ OS ESI 473 (39), 195 (100)
				C ₃₃ H ₃₄ N ₂ O ESI 475 (41), 195 (100)
				C ₂₉ H ₃₄ N ₂ O ₂ ESI 443(31), 195 (100)
				C ₃₀ H ₃₄ N ₂ O:HCl ESI 439 (17), 195 (100)
				C ₃₄ H ₄₂ N ₂ O:HCl ESI 495 (30), 195 (100)
				C ₃₃ H ₃₆ N ₂ :HCl ESI 461 (17), 354 (28), 195 (100)

				$C_{26}H_{26}N_2OCl_2$ ESI 455 (57), 453 (75), 396 (7), 394 (10), 237 (73), 235 (100)
	OH			$C_{29}H_{31}N_2O_3F_3 \cdot HCl$ FAB 497,2 (507), 195,1 (100)
				$C_{27}H_{30}N_2O \cdot HCl$ ESI 399 (60), 181 (100)
				$C_{29}H_{34}N_2O \cdot HCl$ ESI 427 (41), 195 (100)
				$C_{30}H_{36}N_2O \cdot HCl$ ESI 441 (47), 195 (100)
				$C_{28}H_{32}N_3O \cdot HCl$ ESI 428 (41), 195 (100)
	OH			$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O$ FAB 469,2 (30), 235,1 (100)
	OH			$C_{28}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ CI 549,15 (69), 548,15 (37), 547,15 (100)
	OH			$C_{28}H_{32}Cl_2N_2O_3S$ FAB 549 (60), 547,1 (87)
	OH			$C_{27}H_{30}Cl_2N_2O_3S$ FAB 535 (78), 533 (100)
	OH			$C_{26}H_{28}Cl_2N_2O_3S$ FAB 523 (25)
	OH			$C_{30}H_{35}Cl_2N_3O$ FAB 524,40(20), 330,3 (100)

	OH			C ₃₆ H ₃₉ Cl ₂ N ₃ O FAB 600,5 (50), 330,4 (70)
	OH			C ₂₅ H ₂₇ BrN ₂ O FAB 453,2 (100), 245 (100)
	OH			C ₂₅ H ₂₆ N ₂ F ₂ O FAB 410,2 (25), 409,2 (100), 203,2 (50)
	OH			C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O FAB 401,2 (95), 195 (100)
	OH			C ₂₅ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O 441,1 (40), 235 (42), 157 (100)
	OH			C ₂₅ H ₂₇ NO ₂ CI 374,25 (52), 356,2 (100), 178,25 (40), 160,25 (57)
	OH			C ₂₅ H ₂₅ NO ₃ FAB 388,23 (100), 210,8 (21), 168,28 (20)
	OH			C ₂₅ H ₂₆ N ₂ F ₂ O FAB 410,6 (35), 409,4 (98), 203,1 (65)
	OH			C ₂₆ H ₂₈ Cl ₂ N ₂ O FAB 457,3 (70), 455,3 (100), 237 (30), 235,1 (52)
	OH			C ₂₇ H ₃₂ N ₂ O FAB 402,1 (20,46), 401,1 (44,89), 195,1 (100)
	OH			C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ O ES 409,2 (55), 408,2 (45), 407,2 (95)
	OH			C ₂₆ H ₃₀ N ₂ O ES 387 (100)
	OH			C ₂₅ H ₂₅ NO ₂ CI 372,15 (100), 354,15 (38), 195,15 (37)
	OH			C ₂₆ H ₂₉ NO ₃ FAB 404,3 (100), 227,1 (70)

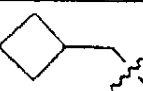
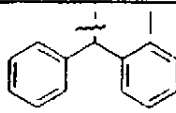
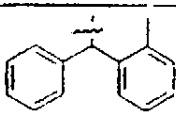
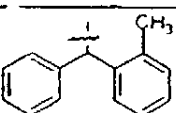
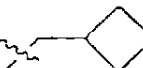
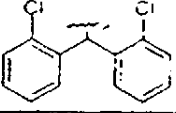
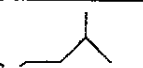
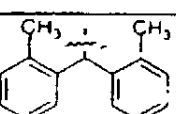
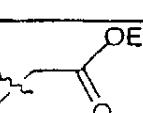
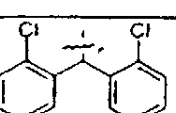
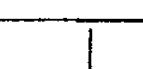
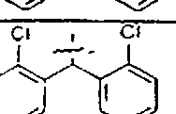
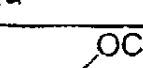
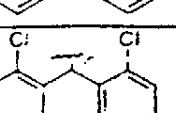
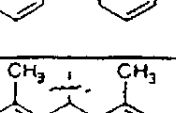
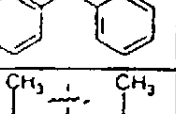
	OH			$C_{27}H_{32}N_2O$ ES 401,1 (46), 195,1 (100)
	OH			$C_{31}H_{38}N_2O_3$ ES 487 (100)
				$C_{27}H_{29}Cl_2N_3O$ ESI 484,2 (72), 482,2 (100), 237 (60), 235,0 (65)
				$C_{26}H_{27}Cl_2N_3O$ ESI 470,1 (80), 468,1 (100), 235 (78)
				$C_{26}H_{27}Cl_2N_3O$ ESI 470,2 (78), 468,2 (90), 237,0 (65), 235 (100)
				$C_{29}H_{35}N_3O$ ESI 442,3 (100)
	OH			$C_{25}H_{26}N_2OBr_2$ ESI 533 (55), 531 (100), 324,8 (30)

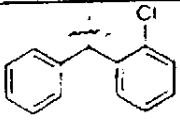
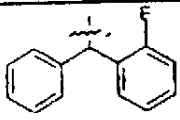
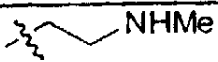
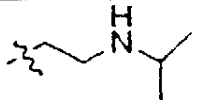
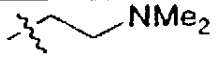
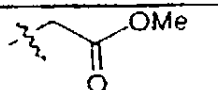
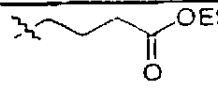
Tabulka 5



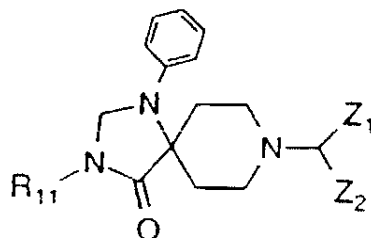
- 5 kde R¹¹, Z² se definují v následující tabulce, kde Ac je acylová skupina, Me je methylová skupina a Et je ethylová skupina

R ¹¹	CH(Z ¹)(Z ²)	Fyzikální údaje
H	Benzhydryl	
	Benzhydryl	C ₃₂ H ₃₇ N ₃ O:HCl CI 480 (100), 167,25 (22)
AcO	Benzhydryl	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₃ :HCl CI 470,15 (100), 167,25 (25)
	Benzhydryl	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O:HCl CI 438,20 (100), 167,25 (29)
	Benzhydryl	C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O:HCl FAB 452,3 (100), 167,0 (92)
	Benzhydryl	C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O:HCl CI 440,20 (100), 167,25 (22)
Me	Benzhydryl	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O:HCl CI 398,15 (100), 167,25 (39)
Ethyl	Benzhydryl	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O:HCl CI 412,15 (100), 167,25 (32)
n propyl	Benzhydryl	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O:HCl ESI 426,1 (14), 167 (100)
n butyl	Benzhydryl	C ₂₉ H ₃₃ N ₃ O:HCl ESI 440,10 (100), 167,10 (33)
isopropyl	Benzhydryl	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O:HCl ESI 446,10 (28), 167, (100)
MeO	Benzhydryl	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₂ :HCl ESI 442,10 (15), 167, (100)
HO	Benzhydryl	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ :HCl FAB 428,3 (65), 232,1 (57)
H		C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O:HCl ESI 364,1 (58), 218,1 (100)

n pentyl	Benzhydryl	$C_{30}H_{35}N_3O : HCl$ ESI 454,1 (46), 167,1 (100)
n-hexyl	Benzhydryl	$C_{31}H_{37}N_3O : HCl$ ESI 468,1 (26), 167 (100)
	Benzhydryl	$C_{28}H_{31}N_3O_2 : HCl$ ESI 442,10 (15), 167 (100)
		$C_{31}H_{35}N_3O : HCl$ ESI 466,1 (44), 181,1 (100)
MeO 		$C_{29}H_{33}N_3O_2 : HCl$ ESI 456,1 (48), 181,10(100)
H		$C_{26}H_{27}N_3O : HCl$ ESI 398,10 (44), 181,1 (100)
		$C_{30}H_{31}N_3OCl_2 : HCl$ ESI 522,1 (79), 521,1 (48), 520 (100)
	Benzhydryl	$C_{30}H_{34}N_2O : HCl$ CI 439,25 (100), 168,30 (20)
H		$C_{27}H_{29}N_3O : HCl$ CI 412,20(32), 218,20 (42), 195,35 (100)
	Benzhydryl	$C_{29}H_{31}N_3O_3 : HCl$ ESI 470,1 (100), 167,1 (77,40)
H		$C_{25}H_{23}N_3Cl_2O : HCl$ ESI 452,1 (100), 235 (85)
		$C_{30}H_{33}N_3O_2Cl_2 : HCl$ ESI 525,1 (39), 524,1 (82), 522 (100)
		$C_{28}H_{29}N_3OCl_2 : HCl$ ESI 511,1 (46), 510 (100), 514 (20), 513,1 (33.50)
		$C_{32}H_{39}N_3O : HCl$ ESI 482,1 (48), 195,1 (100)
		$C_{30}H_{35}N_3O_2 : HCl$ ESI 471,1 (13), 470,1 (30), 195,1 (100)

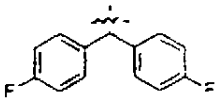
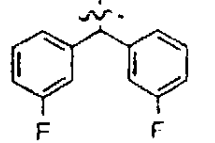
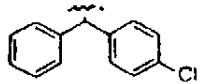
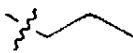
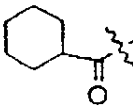
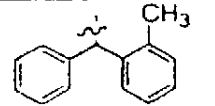
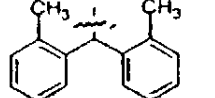
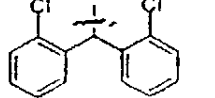
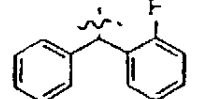
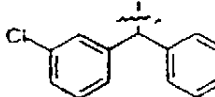
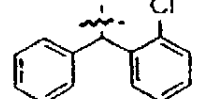
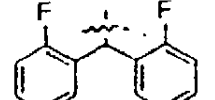
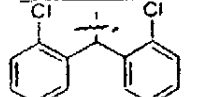
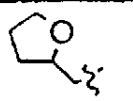
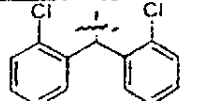
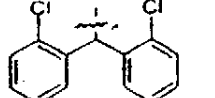
H		$C_{25}H_{24}N_3OCl:HCl$ FAB 420,2 (35), 418,2 (100), 201,0 (75)
H		$C_{25}H_{24}N_3OF:HCl$ elementární analýza C: 68,12; H: 5,83; N: 9,48; Cl: 8,21; F: 4,59
	Benzhydryl	$C_{28}H_{32}N_4O:HCl$ ESI 442,1 (39), 441,1 (92), 167 (100)
	Benzhydryl	$C_{29}H_{34}N_4O:HCl$ ESI 455,1 (100), 290,1 (14), 289,1 (57,88), 167 (94)
	Benzhydryl	$C_{27}H_{30}N_4O:HCl$ ESI 428,1 (42), 427,1 (97), 167 (100)
	Benzhydryl	$C_{30}H_{36}N_4O:HCl$ ESI 470,1 (48), 469 (100), 303 (93), 167 (82,75)
	Benzhydryl	$C_{29}H_{34}N_4O:HCl$ ESI 457,1 (13), 456 (57), 455,1 (100), 167 (72)
	Benzhydryl	$C_{28}H_{29}N_3O_3$ FAB 456,2 (78), 167,0 (100)
	Benzhydryl	$C_{31}H_{35}N_3O_3$ 498,2 (100), 167,1 (90)
	Benzhydryl	$C_{29}H_{31}N_3O_3$ ESI 470,1 (100), 167,1 (55)

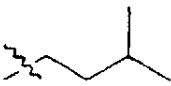
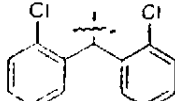
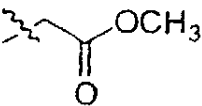
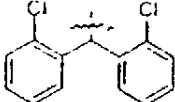
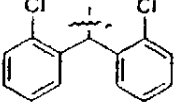
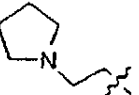
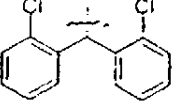
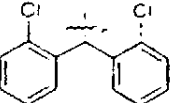
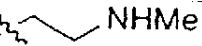
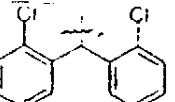
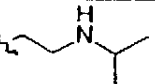
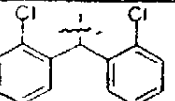
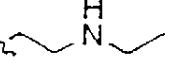
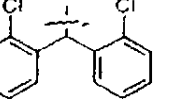
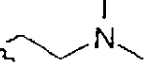
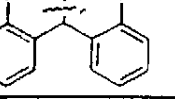
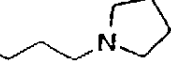
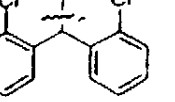
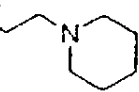
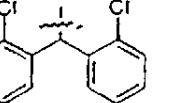
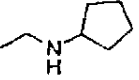
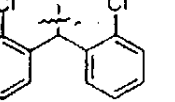
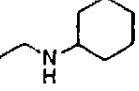
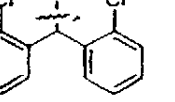
Tabulka 6

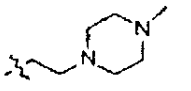
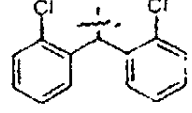
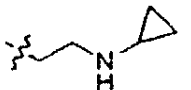
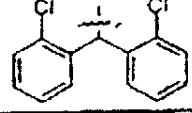
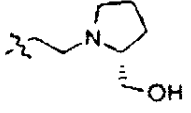
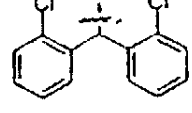
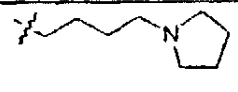
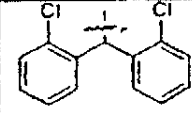
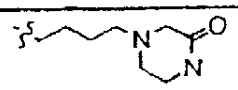
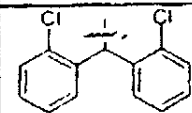
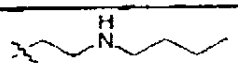
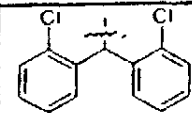
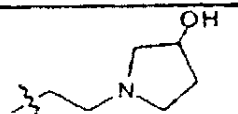
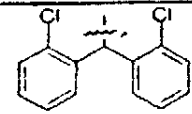
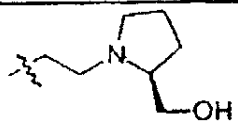
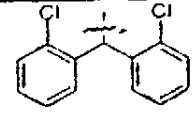
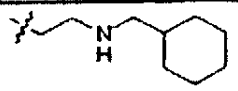
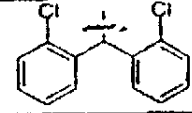
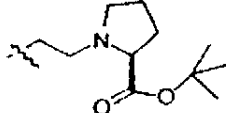
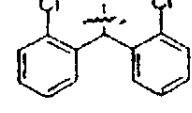


5 kde R^{11} , Z^1 a Z^2 se definují v následující tabulce

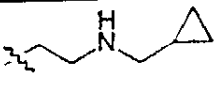
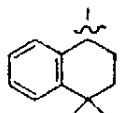
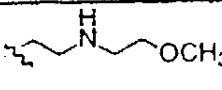
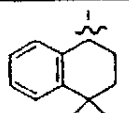
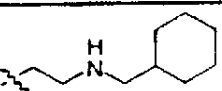
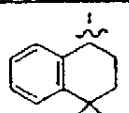
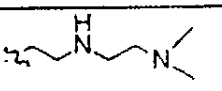
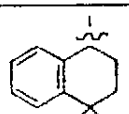
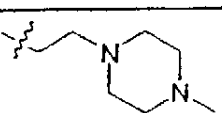
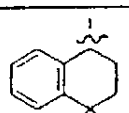
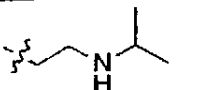
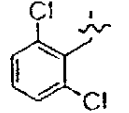
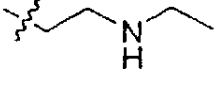
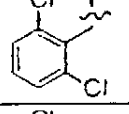
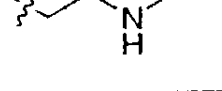
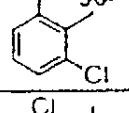
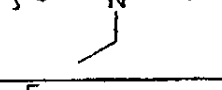
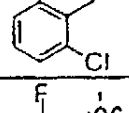
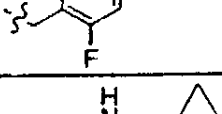
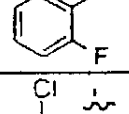
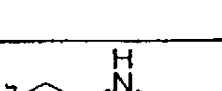
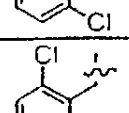
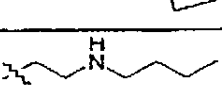
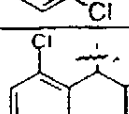
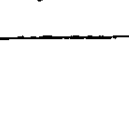
R^{11}	$CH(Z^1)(Z^2)$	Fyzikální údaje
H	Benzhydryl	
	Benzhydryl	$C_{29}H_{33}N_3O$ ESI: 440 (100) 167 (80)
	Benzhydryl	$C_{29}H_{31}N_3O$ ESI: 438 (100) 167 (99)
	Benzhydryl	$C_{30}H_{35}N_3O$ ESI: 454 (100) 167 (94)
	Benzhydryl	$C_{29}H_{29}N_3O$ ESI: 436 (99) 167 (100)
CH ₃	Benzhydryl	$C_{27}H_{29}N_3O$ FAB: 412 (100)
	Benzhydryl	$C_{28}H_{31}N_3O$ FAB: 426 (100)
	Benzhydryl	$C_{30}H_{33}N_3O_3$ FAB: 484 (7) 261 (14) 167 (100)
	Benzhydryl	$C_{30}H_{33}N_3O$ ESI: 452 (100) 167 (60)
	Benzhydryl	$C_{33}H_{39}N_3O$ ESI: 494 (100) 167 (30)
	Benzhydryl	$C_{31}H_{35}N_3O \cdot HCl$ FAB: 466 (100)
	Benzhydryl	$C_{30}H_{33}N_3O_3 \cdot HCl$ FAB: 484 (100) 167 (41)
	Benzhydryl	$C_{33}H_{38}N_4O_2 \cdot HCl$ FAB: 523 (100)

H		$C_{26}H_{25}N_3F_2O \cdot HCl$ ESI: 434 (29) 203 (100)
H		$C_{26}H_{25}N_3F_2O \cdot HCl$ CI: 434 (100)
H		$C_{26}H_{26}N_3ClO \cdot HCl$ ESI: 432 (60) 201 (100)
	Benzhydryl	$C_{29}H_{33}N_3O \cdot HCl$ ESI: 440 (100) 167 (89)
	Benzhydryl	$C_{33}H_{37}N_3O_2 \cdot HCl$ ESI: 508 (100) 167 (35)
H		$C_{27}H_{29}N_3O \cdot HCl$ FAB: 412 (25) 181 (100)
H		$C_{28}H_{31}N_3O \cdot HCl$ ESI: 426 (19) 195 (100)
H		$C_{26}H_{26}N_3Cl_2O \cdot HCl$ ESI: 466 (79) 235 (100)
H		$C_{26}H_{26}N_3FO \cdot HCl$ FAB: 416 (100)
H		$C_{26}H_{25}N_3Cl_2O \cdot HCl$ ESI: 466 (100) 235 (60)
H		$C_{26}H_{26}N_3ClO \cdot HCl$ ESI: 432 (48) 201 (100)
H		$C_{26}H_{26}N_3F_2O \cdot HCl$ ESI: 434 (69) 203 (100)
		$C_{28}H_{29}N_3Cl_2O_2 \cdot HCl$ ESI: 510 (100)
		$C_{31}H_{33}N_3Cl_2O_2 \cdot HCl$ ESI: 550 (100)
		$C_{30}H_{33}N_3Cl_2O \cdot HCl$ ESI: 522 (100)

		$C_{31}H_{35}N_3Cl_2O \cdot HCl$ ESI: 536 (100)
		$C_{29}H_{29}N_3Cl_2O_3 \cdot HCl$ FAB: 538 (100)
		$C_{29}H_{31}N_3Cl_2O_2 \cdot HCl$ ESI: 524 (100)
		$C_{32}H_{36}N_4Cl_2O \cdot HCl$ FAB: 563 (100) 235 (55)
		$C_{27}H_{37}N_3O_2 \cdot HCl$ FAB: 436 (100)
		$C_{29}H_{32}N_4Cl_2O \cdot 2HCl$ FAB: 523 (100)
		$C_{31}H_{36}N_4Cl_2O \cdot 2HCl$ FAB: 551 (100)
		$C_{30}H_{34}N_4Cl_2O \cdot 2HCl$ FAB: 537 (100)
		$C_{30}H_{34}N_4Cl_2O \cdot 2HCl$ FAB: 537 (100)
		$C_{33}H_{38}N_4Cl_2O \cdot 2HCl$ ESI: 577 (56) 343 (100)
		$C_{33}H_{38}Cl_2N_4O$ ESI 577 (100), 343 (45)
		$C_{33}H_{38}Cl_2N_4O$ ESI 577 (100), 343 (45)
		$C_{34}H_{40}Cl_2N_4O$ ESI 591 (100), 357 (81)

		$C_{33}H_{39}Cl_2N_5O$ ESI 592 (100), 358 (71), 235 (64)
		$C_{31}H_{34}Cl_2N_4O$ ESI 549 (100), 315 (52)
		$C_{33}H_{38}Cl_2N_4O_2$ ESI 593 (100), 359 (45), 297 (45)
		$C_{34}H_{40}Cl_2N_4O$ ESI 591 (100), 357 (82), 235 (99)
		$C_{34}H_{39}Cl_2N_5O_2$ ESI 620 (100), 386 (12), 235 (28)
		$C_{32}H_{38}Cl_2N_4O$ ESI 565 (100), 331 (56), 235 (52)
		$C_{32}H_{36}Cl_2N_4O_2$ ESI 579 (100), 345 (51), 235 (76)
		$C_{33}H_{38}Cl_2N_4O_2$ ESI 593 (100), 359 (63), 235 (90)
		$C_{35}H_{42}Cl_2N_4O$ ESI 605 (100), 371 (83)
		$C_{37}H_{44}Cl_2N_4O_3$ FAB 663 (100), 234 (42)

		$C_{28}H_{38}N_4O$ FAB 447,3 (100), 289,2 (25), 242,2 (36)
		$C_{29}H_{40}N_4O$ FAB 461,2 (100), 303,2 (20)
		$C_{31}H_{42}N_4O_2$ ESI 503,1 (100), 345,1 (95)
		$C_{30}H_{42}N_4O$ ESI 475,1 (99), 317,1 (100)
		$C_{30}H_{42}N_4O$ ESI 475,1 (89), 317,1 (100)
		$C_{33}H_{48}N_4O_2$ ESI 519,1 (95), 361,1 (100)256,1 (12)
		$C_{29}H_{40}N_4O_2$ ESI 477,1 (100), 319,1 (100)
		$C_{31}H_{42}N_4O$ ESI 487,10 (100), 329,1 (88)
		$C_{28}H_{38}N_4O$ FAB 447 (100), 391 (30), 317 (20)
		$C_{29}H_{41}N_5O$ FAB 476 (100), 346 (40)
		$C_{29}H_{40}N_4O$ FAB 461 (100), 391 (40), 167 (22)
		$C_{28}H_{38}N_4O$ FAB 447 (100), 391 (60)

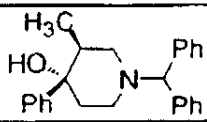
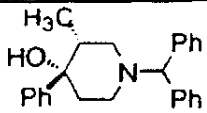
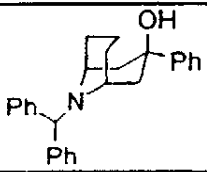
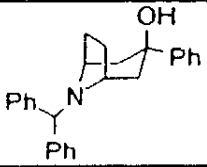
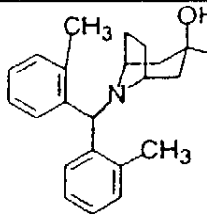
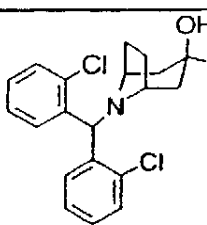
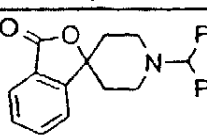
		$C_{31}H_{42}N_4O$ ESI 487,1 (100), 329,1 (86)
		$C_{30}H_{42}N_4O_2$ ESI 491,1 (63), 333,10 (100)
		$C_{34}H_{48}N_4O$ ESI 529,1 (79), 371,1 (100)
		$C_{31}H_{45}N_5O$ ESI 504,1 (99), 358,1 (100)
		$C_{32}H_{45}N_5O$ ESI 516,1 (92), 358,1 (100), 251,1 (28)
		$C_{25}H_{32}Cl_2N_4O$ ESI 475 (100), 317 (16)
		$C_{24}H_{30}Cl_2N_4O$ ESI 461 (100), 303 (25)
		$C_{23}H_{28}Cl_2N_4O$ ESI 447 (100), 224 (64)
		$C_{26}H_{34}Cl_2N_4O$ ESI 489 (100), 331 (33)
		$C_{27}H_{25}F_4N_3O$ ESI 484 (100)
		$C_{26}H_{32}Cl_2N_4O$ ESI 487 (100), 433 (39)
		$C_{26}H_{32}Cl_2N_4O$ ESI 487 (100), 433 (46)
		$C_{32}H_{38}Cl_2N_4O$ ESI 565 (100), 331 (56), 235 (52)

		$C_{30}H_{42}N_4O_2$ ESI 491,1 (90), 331,1 (65), 61 (100)
		$C_{31}H_{43}ClN_4O$ ESI 525,1 (42), 524,1 (53), 523,1 (65), 331,1 (60), 193,1 (100)
		$C_{28}H_{38}N_4O_2$ ESI 463 (100), 331 (38)
		$C_{29}H_{40}N_4O_3$ ESI 494 (100), 247 (95)
		$C_{26}H_{34}Cl_2N_4O$ ESI 491(86) 489 (100), 245 (72)
		$C_{28}H_{38}N_4O$ ESI 447 (88), 224 (100)
		$C_{26}H_{35}ClN_4O$ ESI 455 (100), 228 (85)
		$C_{26}H_{35}ClN_4O$ ESI 455 (100), 228 (60)
		$C_{24}H_{31}ClN_4O$ ESI 427 (100), 303 (10), 214 (48)
		$C_{23}H_{29}BrN_4O$ ESI 459 (99), 457 (100), 230 (45)
		$C_{26}H_{35}BrN_4O$ FAB 501 (99), 499 (100), 235 (40)
		$C_{26}H_{35}BrN_4O$ FAB 501 (99), 499 (100), 171 (28)

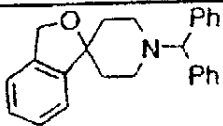
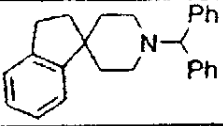
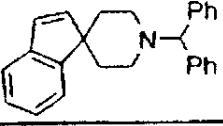
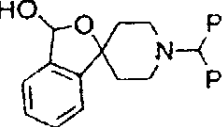
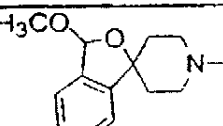
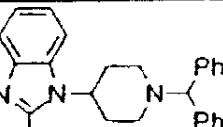
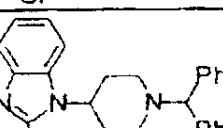
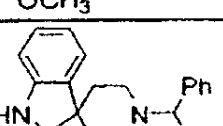
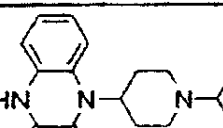
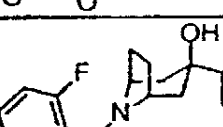
		$C_{26}H_{35}BrN_4O$ FAB 499(99), 497 (100), 171 (20)
		$C_{26}H_{33}FN_4O$ FAB 439 (100), 220 (7)
		$C_{26}H_{35}FN_4O$ FAB 439 (100), 220 (40)
H		$C_{21}H_{25}N_3O$ FAB 336 (100), 171 (100)
		$C_{23}H_{29}FN_4O$ FAB 397 (100), 242 (100)
		$C_{24}H_{31}FN_4O$ FAB 411 (100), 242 (90)
H		$C_{19}H_{27}N_3O$ FAB 314 (100), 247 (7)
		$C_{29}H_{39}FN_4O$ ESI 479,1(100), 424,1 (31), 331,1 (43), 203,1 (61)
		$C_{29}H_{39}FN_4O$ ESI 479,1(100), 424,1 (11), 331,1 (39), 203,1 (38)
		$C_{29}H_{39}ClN_4O$ ESI 495,1 (70), 345,1 (37), 65,0 (100)
H		$C_{24}H_{25}N_3O$ ESI 372,1 (100), 200,1 (4)
		$C_{30}H_{38}N_4O$ ESI 471,1 (100), 331,1 (36)
H		$C_{20}H_{29}N_3O$ ESI 328 (100)

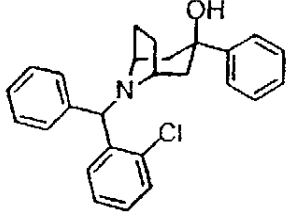
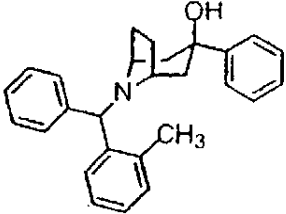
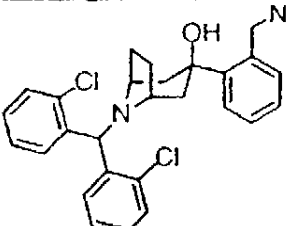
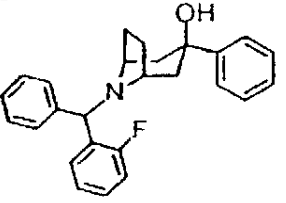
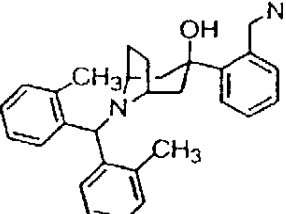
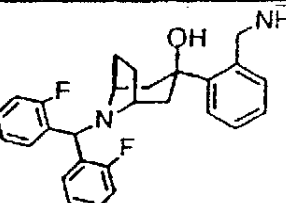
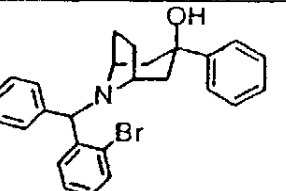
Tabulka 7

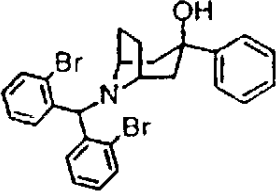
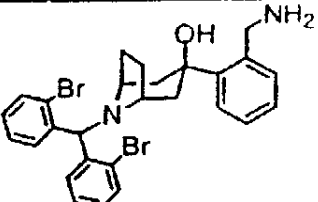
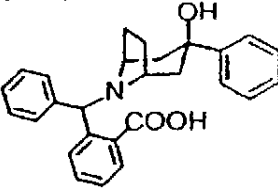
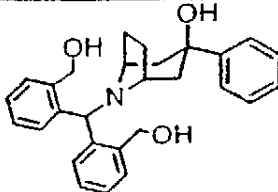
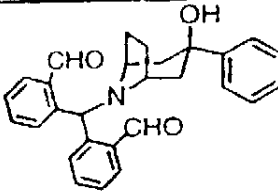
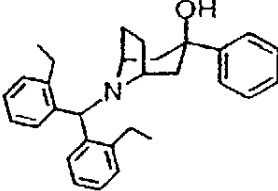
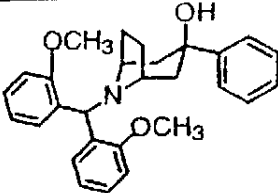
Sloučeniny uvedených vzorců, kde Ph je fenylová skupina

Sloučenina	Fyzikální údaje
	$C_{25}H_{27}NO \cdot HCl$ ESI 358,1 (44.50), 167,0 (100)
	$C_{25}H_{27}NO \cdot HCl$ FAB 358,2 (100), 232,1 (23.70)
	$C_{27}H_{29}NO \cdot HCl$ CI 348,20 (58), 366,25 (48)
	$C_{26}H_{27}NO \cdot HCl$ FAB 370,1 (100), 167,0 (100)
	$C_{28}H_{31}NO \cdot HCl$ FAB 398,1 (100), 195,1 (98)
	$C_{26}H_{25}NOCl_2 \cdot HCl$ FAB 440,1 (65), 438,0 (100), 236,9 (38), 234,9 (60)
	$C_{25}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ FAB 370,2 (100), 292,2 (18)

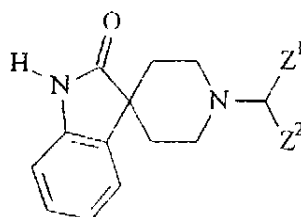
5

	$C_{25}H_{25}NO \cdot HCl$ ESI 356,1 (14,77), 168 (20,98), 167 (100)
	$C_{26}H_{27}N \cdot HCl$ ESI 354,1 (55,06), 167,1 (100),
	$C_{26}H_{25}N \cdot HCl$ ESI 352,1 (41,94), 167,1 (100)
	$C_{25}H_{25}NO_2 \cdot HCl$ ESI 372,1 (15,42), 167 (100)
	$C_{26}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ CI 386,10 (73), 354,05 (88), 167,25 (100),
	$C_{25}H_{24}N_3Cl \cdot HCl$ CI 402 (55), 366,20 (77), 250,15 (34), 167,25 (100),
	$C_{24}H_{27}N_3O \cdot HCl$ CI 398,05 (100), 232,10 (19), 167,25 (74),
	$C_{25}H_{26}N_2$ CI 356,2 (26) 355,2 (100), 167(28)
	$C_{26}H_{25}N_3O_2 \cdot HCl$ ESI 412 (20), 167,1 (100)
	$C_{26}H_{25}F_2NO$ ESI 406,1 (100), 203,1 (89,11)

	$C_{26}H_{26}ClNO$ ESI 406,1 (34,35), 404,10 (81,42), 201,10 (100)
	$C_{27}H_{29}NO$ ESI 384,1 (54,52), 181 (100)
	$C_{27}H_{28}Cl_2N_2O$ ESI 399,1 (13,87), 398,1 (56,98), 397,1 (100)
	$C_{26}H_{26}FNO$ ESI 388,2 (90), 185,0 (100)
	$C_{29}H_{34}N_2O$ ESI 429,1 (8,33), 428,10 (36,55), 427,1 (74,28)
	$C_{27}H_{28}F_2N_2O$ FAB 435,2 (100), 203,1 (55)
	$C_{26}H_{26}BrNO$ FAB 448,1 (100), 247,0 (58), 166,1 (38)

	$C_{26}H_{25}Br_2NO$ ESI 528 (100), 325,1 (54,35)
	$C_{27}H_{28}Br_2N_2O$ FAB 560 (20), 557 (100), 324,8 (60)
	$C_{27}H_{27}NO_3$ CI 414,20 (100), 396,20 (34), 211,15 (47), 186,15 (30)
	$C_{28}H_{31}NO_3$ ESI 430,1 (100), 204,1 (52,46)
	$C_{28}H_{27}NO_3$ FAB 426,3 (100), 225,0 (18), 195 (18)
	$C_{30}H_{35}NO$ ESI 426,1 (100), 408 (11), 223,0 (43)
	$C_{28}H_{31}NO_3$ ESI 430,1 (100), 412,1 (11,0), 227,0 (24.2)

Tabulka 8



5

kde Z^1 a Z^2 se definují v následující tabulce

Z^1	Z^2	Fyzikální údaje
		$C_{25}H_{24}N_2O \cdot HCl$ FAB 369,2 (75), 167,1 (100)
		$C_{27}H_{28}N_2O \cdot HCl$ FAB 397,2 (40), 195,1 (100)
		$C_{26}H_{26}N_2O \cdot HCl$ ESI 383,1 (11,64), 181,1 (100)
		$C_{25}H_{24}N_2Cl_2O \cdot HCl$ ESI 441,1 (11,05), 440,1 (15,61), 439,1 (48,02), 438,1 (23,94), 437,1 (64,05), 235,1 (100)
		$C_{25}H_{22}N_2OF_2 \cdot HCl$ FAB 405,2 (100), 203,1 (76)
		$C_{25}H_{23}ClN_2O \cdot HCl$ FAB 403,1 (100) 201(70)

Testy

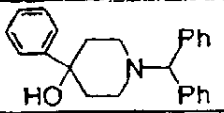
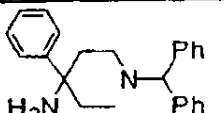
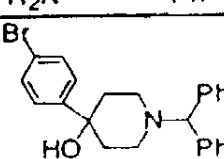
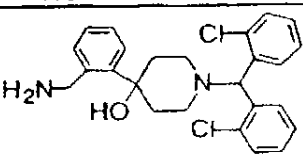
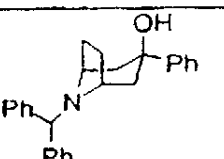
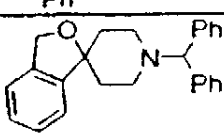
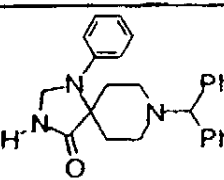
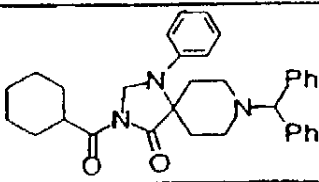
10 Test navázání nociceptinu

Preparát CHO buněčné membrány exprimující ORL-1 receptor (2 mg) se inkuboval s různými koncentracemi [^{125}I][Tyr 14]nociceptinu (3–500 pM) v pufru obsahujícím 50 mM HEPES (pH 7,4), 10 mM NaCl, 1 mM MgCl $_2$, 2,5 mM CaCl $_2$, 1 mg/ml hovězí sérum-albumin a 0,025% bacitracin. V mnoha studiích se testy prováděly v pufru 50 mM tris-HCl (pH 7,4), 1 mg/ml hovězí sérum-albumin a 0,025% bacitracin. Vzorky se inkubovaly 1 hodinu při pokojové teplotě (22 °C). Radioznačený ligand navázaný na membránu se oddělil přes GF/B filtry předem smáčené v 0,1% polyethyleniminu s použitím Brandellova buněčného harvesteru a promyl pětkrát 5 ml studené destilované vody. Nespecifické navázání se paralelně určilo podobnými testy prováděnými v přítomnosti 1 μ M nociceptinu. Všechny testy se prováděly duplikátně pro celkové a nespecifické navázání.

20

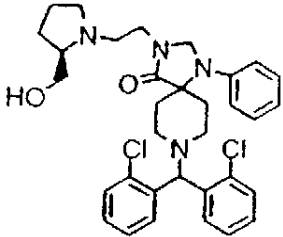
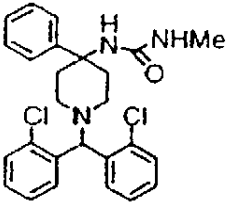
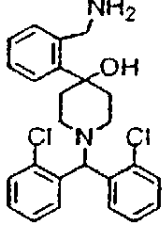
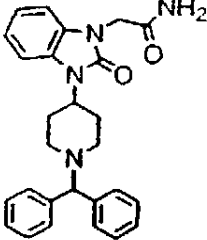
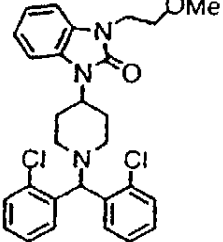
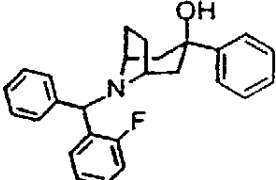
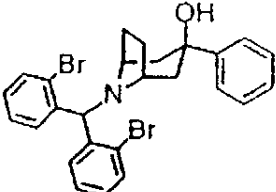
Vypočítání K_i se provedlo způsoby v oboru dobře známými.

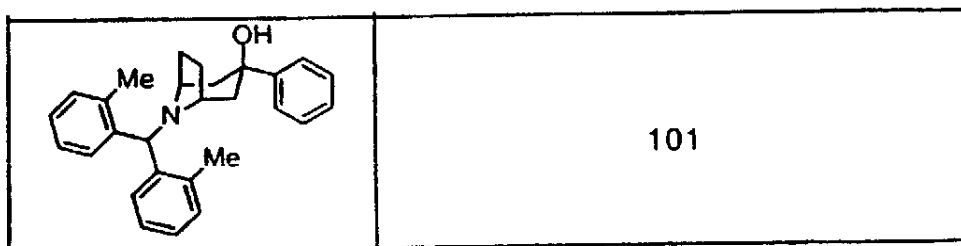
Hodnoty K_i se pro sloučeniny podle předkládaného vynálezu určily v rozmezí 0,6 až 3000 nM, výhodné byly sloučeniny s hodnotami K_i nižšími než 10 nM. Následují hodnoty K_i reprezentativních sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny	K_i (nM)
	13
	200
	60
	0,6
	2,3
	77
	18
	3,000

5

Agonistická aktivita sloučenin podle vynálezu se určila s použitím postupů popsaných v European Journal of Pharmacology, 336 (1997), 233–242.

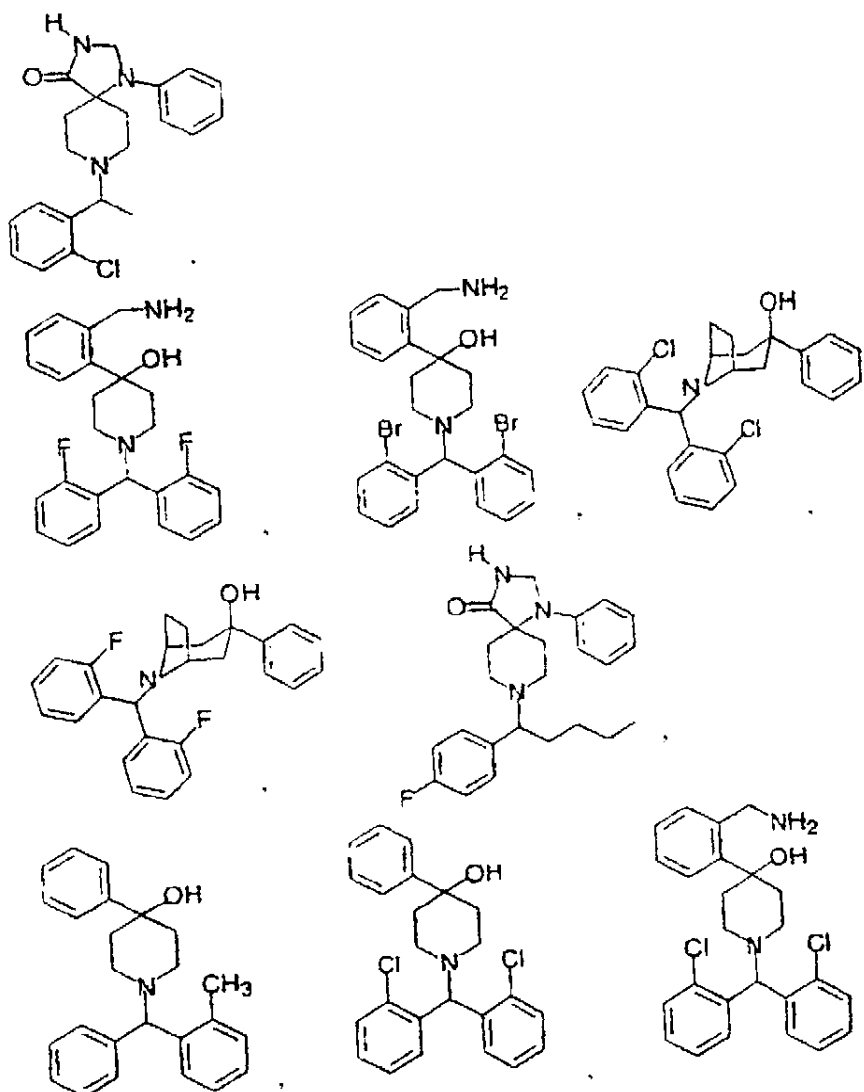
Sloučenina	% Stimulace navázání [³⁵ S]-GTPcS na lidský receptor ORL-1 @ 100 nM
	77
	102
	71
	43
	15
	120
	70



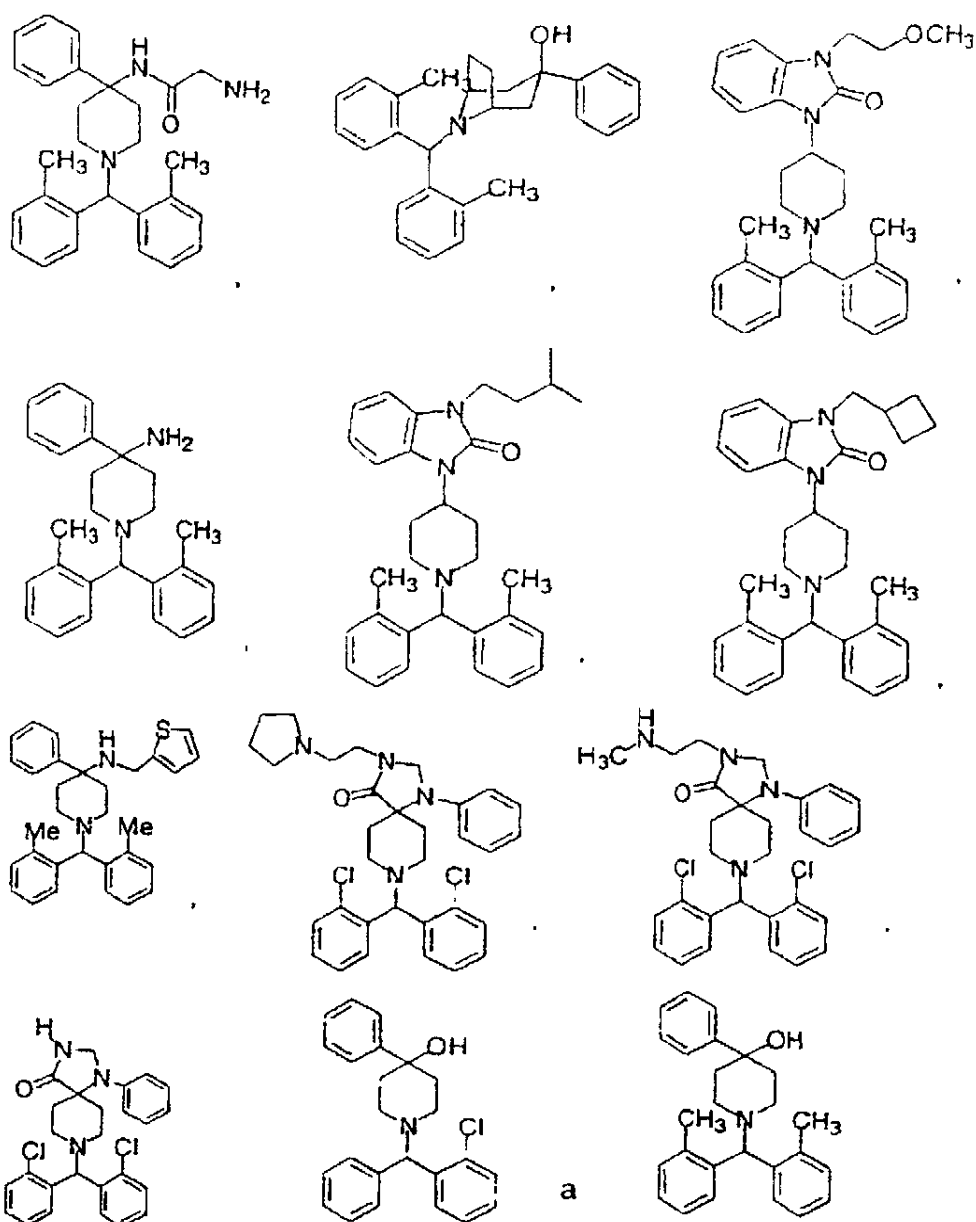
5

PATENTOVÉ NÁROKY

1. N-Substituované piperidinové deriváty vybrané ze skupiny:

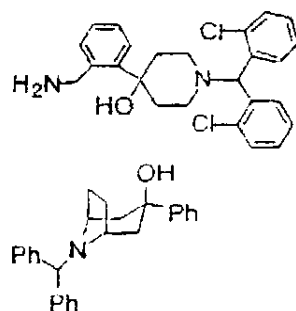


10



nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

2. N-Substituované piperidinové deriváty vybrané ze skupiny:



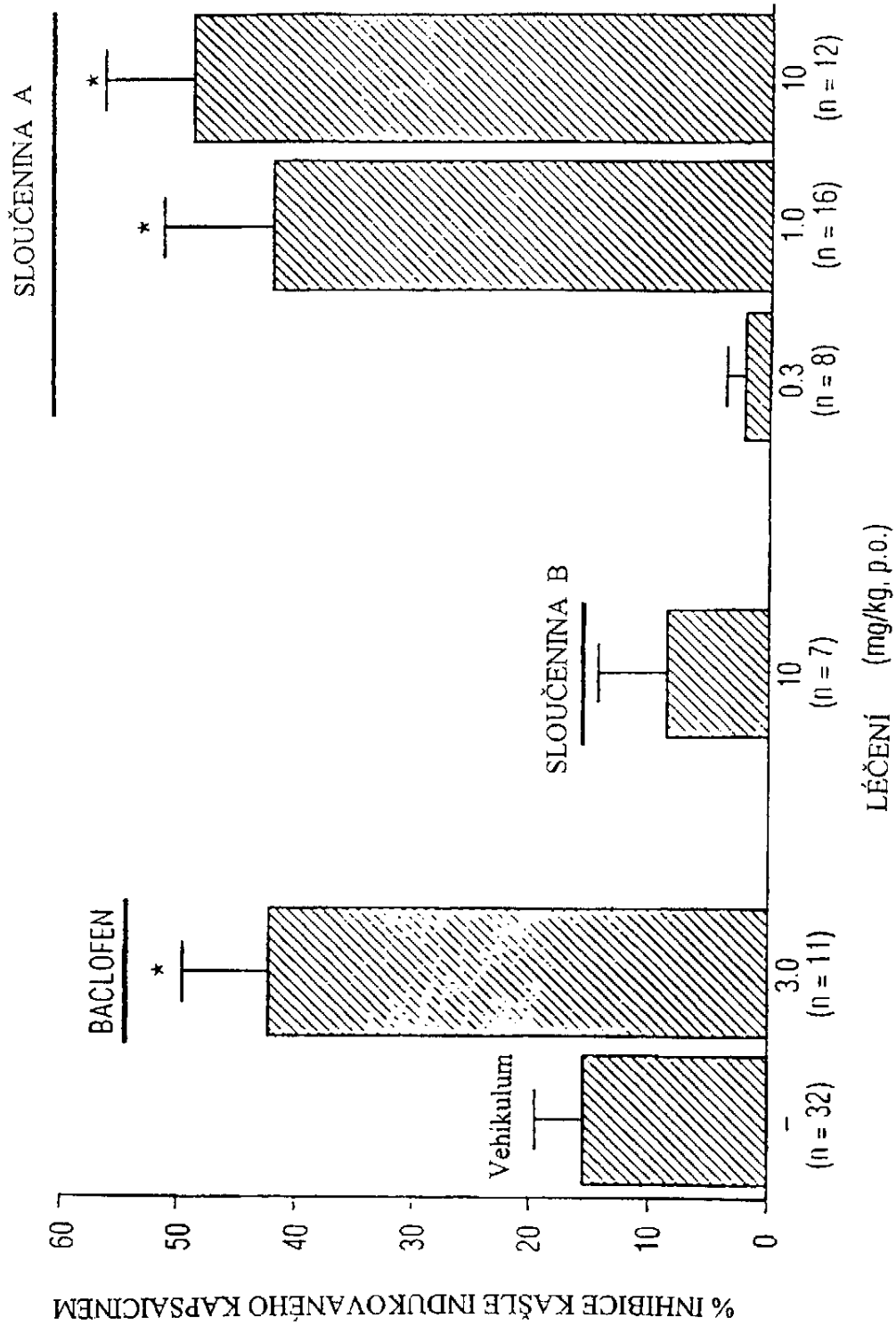
5

nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát.

3. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje terapeuticky účinné množství N-substituovaného piperidinového derivátu podle nároku 1 nebo 2 v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem.
- 5 4. Farmaceutický přípravek, **vyznačující se tím**, že obsahuje terapeuticky účinné množství agonisty nociceptinového receptoru ORL-1 podle nároku 1 nebo 2, terapeuticky účinné množství druhého činidla vybraného ze skupiny skládající se z antihistaminů, inhibitorů 5-lipoxygenázy, inhibitorů leukotrienu, inhibitorů H₃, agonisty β-adrenergního receptoru, xanthinových derivátů, agonistů α-adrenergního receptoru, stabilizátorů žírných buněk, antitussiv, 10 expektorantů, antagonistů NK₁, NK₂ a NK₃ tachykininového receptoru a agonistů GABA_B, a farmaceuticky přijatelný nosič."
- 15 5. N-Substituovaný piperidinový derivát podle nároku 1 nebo 2 pro použití pro léčbu bolesti, úzkosti, astmatu, deprese nebo nadužívání alkoholu.
- 20 6. Agonista nociceptinového receptoru ORL-1 podle nároku 1 nebo 2 samotný nebo v kombinaci s druhým činidlem pro použití pro léčbu kašle, alergických nebo astmatických symptomů, vybraným ze skupiny skládající se z: antihistaminů, inhibitorů 5-lipoxygenázy, inhibitorů leukotrienu, inhibitorů H₃, agonistů β-adrenergního receptoru, xanthinových derivátů, agonistů α-adrenergního receptoru, stabilizátorů žírných buněk, antitussiv, expektorantů, antagonistů NK₁, NK₂ a NK₃ tachykininového receptoru a agonistů GABA_B, pro léčbu kašle.
- 25 7. Použití N-substituovaného piperidinového derivátu podle nároku 1 nebo 2 pro výrobu léčiva pro léčbu bolesti, úzkosti, astmatu, deprese nebo nadužívání alkoholu.
- 30 8. Použití agonisty nociceptinového receptoru ORL-1 podle nároku 1 nebo 2 samotného, nebo v kombinaci s druhým činidlem pro výrobu léčiva pro léčbu kašle, alergických nebo astmatických symptomů, vybraným ze skupiny skládající se z: antihistaminů, inhibitorů 5-lipoxygenázy, inhibitorů leukotrienu, inhibitorů H₃, agonistů β-adrenergního receptoru, xanthinových derivátů, agonistů α-adrenergního receptoru, stabilizátorů žírných buněk, antitussiv, expektorantů, antagonistů NK₁, NK₂ a NK₃ tachykininového receptoru a agonistů GABA_B, pro výrobu léčiva pro léčbu kašle.

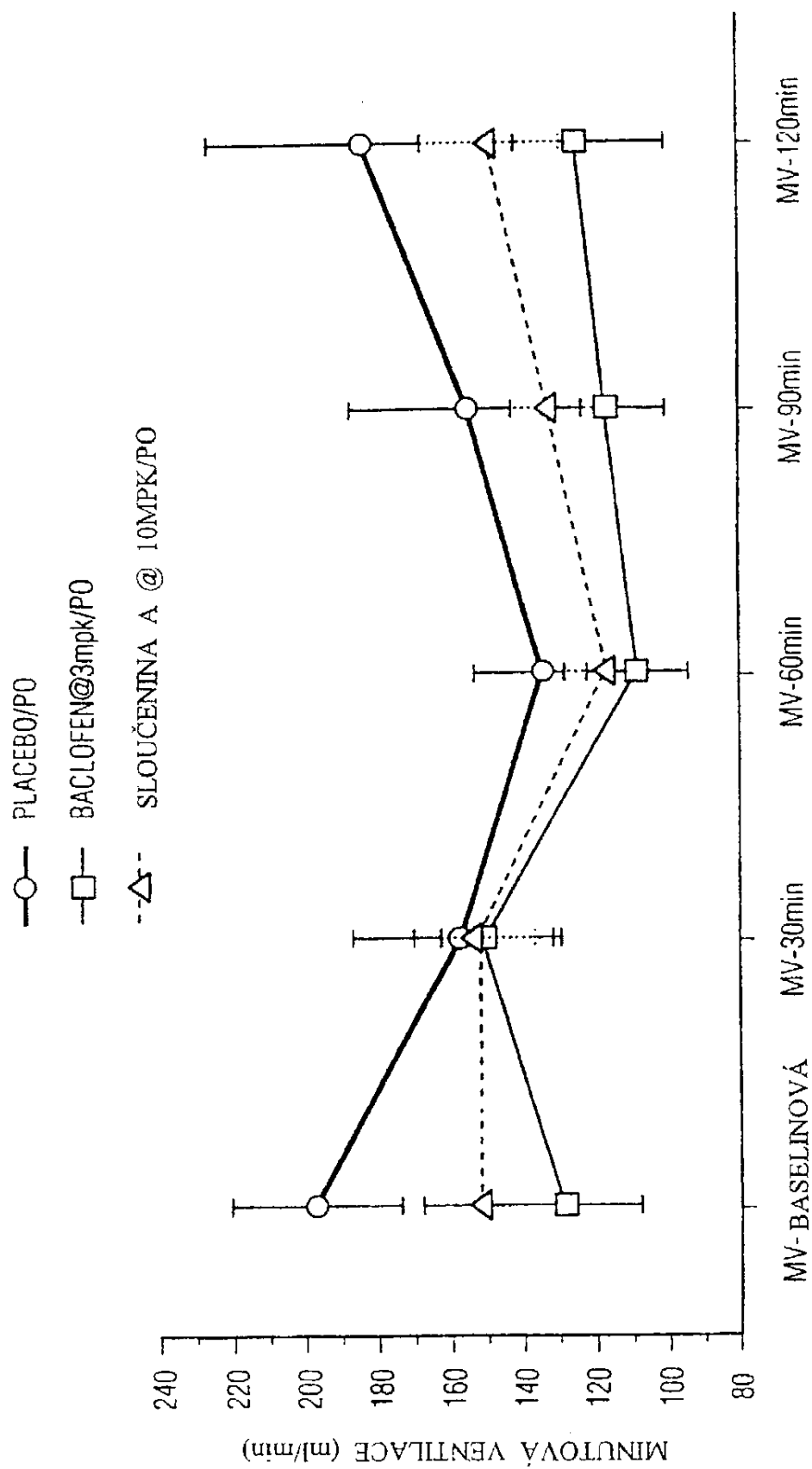
35

4 výkresy

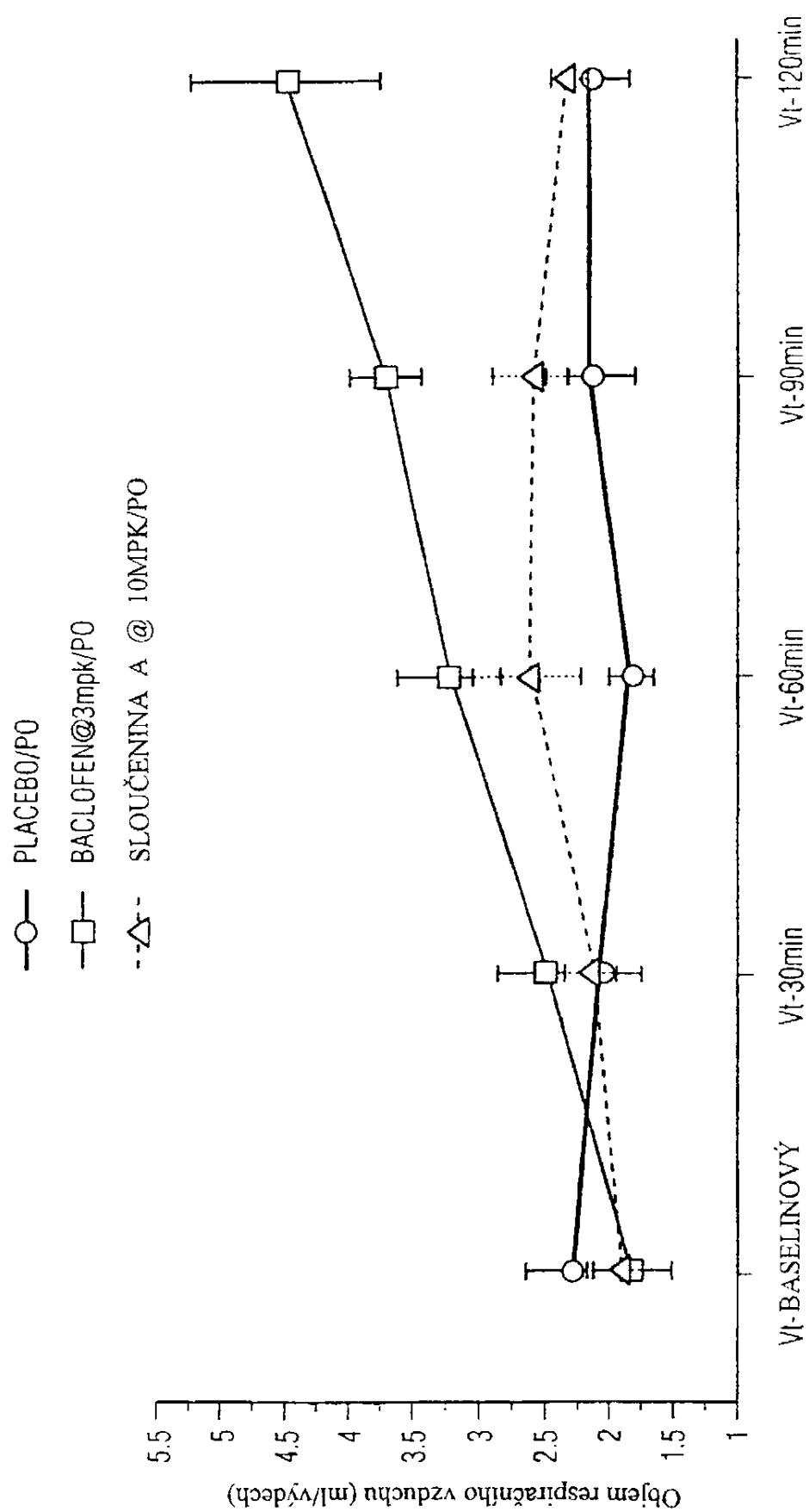


* $P \leq 0,05$ Ve srovnání s kontrolami s použitím anova ve spojení s Dunettovým testem T

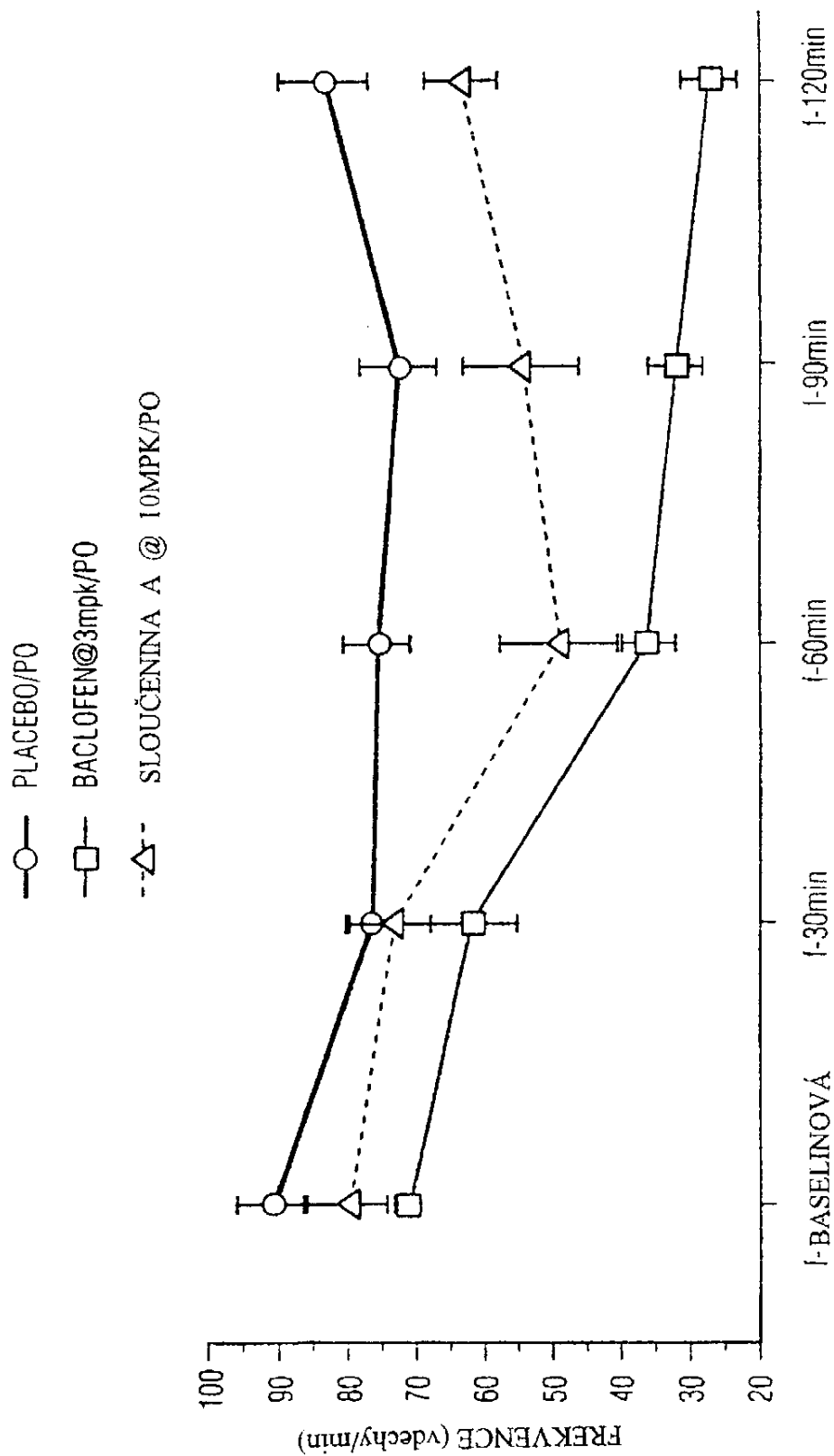
OBR. 1



OBR. 2A



OBR. 2B



OBR. 2C

Konec dokumentu