

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 1528**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.10.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **05.11.1999 17.03.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19953205 2000/10013306**

(33) Země priority: **DE DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**  
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/10396**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/32638**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 277/60**

**C 07 D 417/12**

**A 61 K 31/425**

**A 61 P 3/04**

**A 61 P 3/10**

(71) Přihlašovatel:

**AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,  
Frankfurt, DE;**

(72) Původce:

**Jaehne Gerhard, Frankfurt, DE;  
Gossel Matthias, Hofheim, DE;  
Lang Hans-Jochen, Hofheim, DE;  
Bickel Martin, Bad Homburg, DE;**

(74) Zástupce:

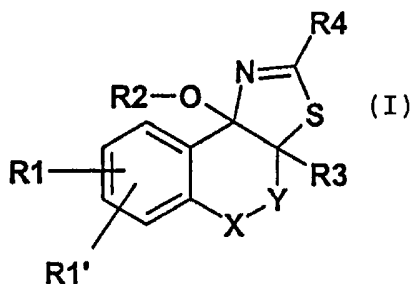
**Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Polycyklické deriváty dihydrothiazolu, způsob  
jejich přípravy a jejich použití jako léčiv**

(57) Anotace:

Řešení se týká polycyklických dihydrothiazolů, jejich fyziologicky přijatelných solí a jejich fyziologicky funkčních derivátů. Jsou popsány sloučeniny vzorce I, kde substituenty mají udaný význam, jejich fyziologicky přijatelné soli a způsob jejich přípravy. Sloučeniny se mohou použít například jako anorektika.



Polycyklické deriváty dihydrothiazolu, způsob jejich přípravy a jejich použití jako léčiv

### Oblast techniky

Vynález se týká polycyklických dihydrothiazolů a jejich fyziologicky přijatelných solí a fyziologicky funkčních derivátů.

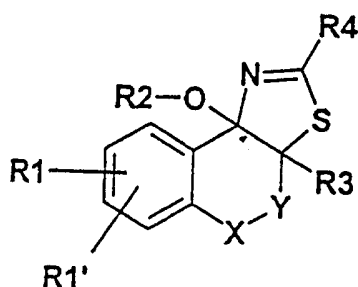
### Současný stav techniky

V současnosti jsou již popsány thiazolidinové deriváty s anorektickou účinností (rakouský patentový spis č. 365181).

Předložený vynález je výsledkem snahy nalézt další sloučeniny, které by vykazovaly terapeuticky využitelnou anorektickou účinnost.

### Podstata vynálezu

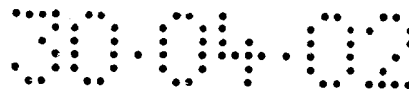
Vynález se týká sloučenin vzorce I



(I)

kde

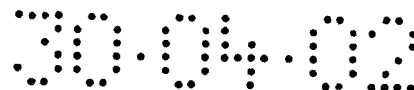
- Y je přímá vazba, skupina  $-\text{CH}_2-$ , skupina  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;  
 X je skupina  $\text{CH}_2$ , skupina  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ , skupina  $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ , skupina  $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$ , skupina  $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)$ ;



R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina  $\text{CF}_3$ , skupina  $\text{NO}_2$ , skupina  $\text{CN}$ , skupina  $\text{COOH}$ , skupina  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , skupina  $\text{CONH}_2$ , skupina  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , skupina  $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, skupina  $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , přičemž v alkylových skupinách může být jeden, několik, nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , skupinou  $\text{OC}(\text{O})\text{H}$ , skupinou  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ , skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH-CO-CH}_3$  nebo skupinou  $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$ ;

skupina  $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ , skupina  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$ , skupina  $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , kde  $n$  může být rovno 0 až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou nebo skupinou  $\text{NH}_2$ ; skupina  $\text{NH}_2$ , skupina  $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl})_2$ , skupina  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$ , fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina  $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , kde  $n$  může být rovno 0 až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -



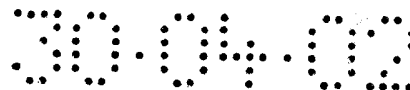
alkylovou skupinou, skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupinou  $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ , skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupinou  $\text{CONH}_2$ ;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$  skupina,  $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cykloalkylová}$  skupina, skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$ , skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$ , skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-furyl}$ , skupina  $\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkyl}$ , skupina  $\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$ , skupina  $\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$ , skupina  $\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-furyl}$ , kde  $n$  může být rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkylovou}$  skupinou, skupinou  $\text{OH}$ , nebo skupinou  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ;

R3 je atom vodíku,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$  skupina, atom fluoru, skupina  $\text{CN}$ , skupina  $\text{N}_3$ , skupina  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$ , skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$ , skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-furyl}$ , kde  $n$  může být rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkylovou}$  skupinou, skupinou  $\text{OH}$ , nebo skupinou  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ ;  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkynylová}$  skupina,  $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$  skupina, skupina  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ , skupina  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , skupina  $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , skupina  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,



skupina  $C(O)NHCH_3$ , skupina  $C(O)N(CH_3)_2$ , skupina  $OC(O)CH_3$ ;

R4 je  $(C_8-C_{16})$ -cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden, několik, nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou  $OC(O)CH_3$ , skupinou  $OC(O)H$ , skupinou  $O-CH_2-Ph$ , nebo skupinou  $O-(C_1-C_4)$ -alkyl;

skupina  $(CH_2)_n-A-R_8$ , kde n může být 1 až 6,

s výjimkou skupiny  $-CH_2-O-CH_2$ -fenylova, ve které fenylová skupina je nesubstituována;

skupina  $(CH_2)_r-B-R_9$ , kde r může být 1 až 6;

A je atom kyslíku, atom síry, skupina SO nebo skupina  $SO_2$ ;

B je skupina NH, skupina  $N-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina NCHO nebo skupina  $N(CO-CH_3)$ ;

R8 je  $(C_5-C_{24})$ -alkylová skupina,  $(C_3-C_{10})$ -cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou  $OC(O)CH_3$ , skupinou  $OC(O)H$ , skupinou  $O-CH_2-Ph$ , nebo skupinou  $O-(C_1-C_4)$ -alkyl;

skupina  $(CH_2)_m$ -aryl, kde m může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou  $CF_3$ , skupinou  $NO_2$ , skupinou CN, skupinou  $OCF_3$ , skupinou  $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupinou  $S-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupinou  $SO-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupinou  $SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupinou  $SO_2-NH_2$ , skupinou  $SO_2-NH(C_1-C_8-alkyl)$ , skupinou  $SO_2-N(C_1-C_8-alkyl)_2$ , skupinou  $SO_2-NH(C_3-C_8-cykloalkyl)$ , skupinou  $SO_2-N(C_3-C_8-cykloalkyl)_2$ ,

skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl)}_2$ , kde m může být 1 až 6, skupinou  $\text{SO}_2\text{-N(=CH-N(CH}_3\text{)}_2)$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-alkylovou}$  skupinou,  $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-cykloalkylovou}$  skupinou, skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{COO(C}_3\text{-C}_6\text{)-cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{CONH}_2$ , skupinou  $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$ , skupinou  $\text{CON[(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl]}_2$ , skupinou  $\text{CONH(C}_3\text{-C}_6\text{)cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)}_2$ , skupinou  $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{NH-CO-fenyl}$ , skupinou  $\text{NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl)}$ , skupinou  $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl)}$ , skupinou  $\text{NH-SO}_2\text{-fenyl}$ , kde fenylový kruh je až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-alkylovou}$  skupinou, skupinou  $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , nebo skupinou  $\text{CONH}_2$ ,

pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou  $(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , skupinou  $\text{O-(CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , skupinou  $\text{S-(CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , nebo skupinou  $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , kde p může být rovno 0 až 3;

R9 je skupina  $(\text{CH}_2)_m\text{-aryl}$ , kde m může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina,

a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou  $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-NH(C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl)}$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-N(C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl)}_2$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-NH(C}_3\text{-C}_8\text{-cykloalkyl)}$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-N(C}_3\text{-C}_8\text{-cykloalkyl)}_2$ ,

skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl)}_2$ , kde m může být 1 až 6, skupinou  $\text{SO}_2\text{-N(=CH-N(CH}_3\text{)}_2)$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-alkylovou}$  skupinou,  $(\text{C}_3\text{-C}_6\text{)-cykloalkylovou}$  skupinou, skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$ , skupinou  $\text{COO(C}_3\text{-C}_6\text{)cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{CONH}_2$ , skupinou  $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl}$ , skupinou  $\text{CON[(C}_1\text{-C}_6\text{)alkyl]}_2$ , skupinou  $\text{CONH(C}_3\text{-C}_6\text{)cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)}_2$ , skupinou  $\text{NH-CO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{NH-CO-fenyl}$ , skupinou  $\text{NH-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl)}$ , skupinou  $\text{N(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)-SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl)}$ , skupinou  $\text{NH-SO}_2\text{-fenyl}$ , kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{)-alkylovou}$  skupinou, skupinou  $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$  nebo skupinou  $\text{CONH}_2$ , pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou  $(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , skupinou  $\text{O-(CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , skupinou  $\text{S-(CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , nebo skupinou  $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , kde p může být rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelných solí.

Preferovány jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých jeden nebo několik substituentů má následující význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina  $\text{CH}_2$ ;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina  $\text{CF}_3$ , skupina  $\text{NO}_2$ , skupina  $\text{CN}$ , skupina

COOH, skupina COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina CONH<sub>2</sub>, skupina CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, skupina CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenylová skupina, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkinylová skupina, skupina O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden, několik, nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH-CO-CH<sub>3</sub> nebo skupinou N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>;

skupina SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupina SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl]<sub>2</sub>, skupina S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, kde n může být rovno 0 až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH<sub>2</sub>;

skupina NH<sub>2</sub>, skupina NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupina NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, kde n může být rovno 0 až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou

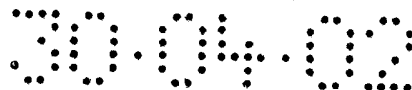
$N((C_1-C_6)\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $SO_2-CH_3$ , skupinou  $COOH$ , skupinou  $COO-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$  nebo skupinou  $CONH_2$ ;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku,  $(C_1-C_6)\text{-alkylová}$  skupina,  $(C_3-C_6)\text{-cykloalkylová}$  skupina, skupina  $(CH_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $(CH_2)_n\text{-thienyl}$ , skupina  $(CH_2)_n\text{-pyridyl}$ , skupina  $(CH_2)_n\text{-furyl}$ , skupina  $C(O)-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $C(O)-(C_3-C_6)\text{-cykloalkyl}$ , skupina  $C(O)-(CH_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $C(O)-(CH_2)_n\text{-thienyl}$ , skupina  $C(O)-(CH_2)_n\text{-pyridyl}$ , skupina  $C(O)-(CH_2)_n\text{-furyl}$ , kde  $n$  může být rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou  $CN$ , skupinou  $CF_3$ ,  $(C_1-C_3)\text{-alkylovou}$  skupinou, skupinou  $OH$ , nebo skupinou  $O-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$ ;

R3 je atom vodíku,  $(C_1-C_6)\text{-alkylová}$  skupina, atom fluoru, skupina  $CN$ , skupina  $N_3$ , skupina  $O-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $(CH_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $(CH_2)_n\text{-thienyl}$ , skupina  $(CH_2)_n\text{-pyridyl}$ , skupina  $(CH_2)_n\text{-furyl}$ , kde  $n$  může být rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou  $CN$ , skupinou  $CF_3$ ,  $(C_1-C_3)\text{-alkylovou}$  skupinou, skupinou  $OH$ , nebo skupinou  $O-(C_1-C_6)\text{-alkyl}$ ;  $(C_2-C_6)\text{-alkynylová}$  skupina,  $(C_2-C_6)\text{-alkenylová}$  skupina, skupina  $C(O)OCH_3$ , skupina  $C(O)OCH_2CH_3$ , skupina  $C(O)OH$ , skupina  $C(O)NH_2$ , skupina  $C(O)NHCH_3$ , skupina  $C(O)N(CH_3)_2$ , skupina  $OC(O)CH_3$ ;



- R4 je (C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>)-cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;
- skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A-R8, kde n může být 1 až 6, s výjimkou skupiny -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-fenyl, ve které fenylová skupina je nesubstituována;
- skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-R9, kde r může být 1 až 6;
- A je atom kyslíku, atom síry, skupina SO nebo skupina SO<sub>2</sub>;
- B je skupina NH, skupina N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina NCHO nebo skupina N(CO-CH<sub>3</sub>);
- R8 je (C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem(atomy) fluoru, nebo některý atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;
- skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl, kde m může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl)<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, kde m může

být 1 až 6, skupinou  $\text{SO}_2\text{-N(=CH-N(CH}_3)_2)$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou,  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{COO}(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkyl, skupinou  $\text{CONH}_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, skupinou  $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl] $_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6)$ cykloalkyl, skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{NH-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{NH-CO}$ -fenyl, skupinou  $\text{NH-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})\text{-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{NH-SO}_2$ -fenyl, kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, nebo skupinou  $\text{CONH}_2$ , pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou  $(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{O}(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{S}(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, nebo skupinou  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, kde  $p$  může být rovno 0 až 3;

- R9 je skupina  $(\text{CH}_2)_m$ -aryl, kde  $m$  může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cykloalkyl})$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cykloalkyl})_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl) $_2$ , kde  $m$  může

být 1 až 6, skupinou  $\text{SO}_2\text{-N(=CH-N(CH}_3)_2)$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou,  $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{CONH}_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , skupinou  $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{NH-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{NH-CO-fenyl}$ , skupinou  $\text{NH-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})\text{-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{NH-SO}_2\text{-fenyl}$ , kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl nebo skupinou  $\text{CONH}_2$ , pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou  $(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , skupinou  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , skupinou  $\text{S}(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , nebo skupinou  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , kde  $p$  může být rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Zvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, ve kterých jeden nebo několik substituentů má následující význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina  $\text{CH}_2$ ;

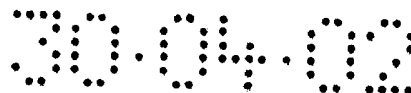
R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina  $\text{CF}_3$ , skupina  $\text{NO}_2$ , skupina  $\text{CN}$ , skupina  $\text{COOH}$ , skupina  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupina  $\text{CONH}_2$ , skupina  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, skupina  $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$ ,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenylová skupina, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkinylová skupina, skupina O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden, několik, nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH-CO-CH<sub>3</sub> nebo skupinou N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>;

skupina SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupina SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl]<sub>2</sub>, skupina S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, kde n může být rovno 0 až 6 a fenylová skupina může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH<sub>2</sub>;

skupina NH<sub>2</sub>, skupina NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupina NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, kde n může být rovno 0 až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, skupinou COOH, skupinou COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl nebo skupinou CONH<sub>2</sub>;



- 1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;
- tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;
- R2 je atom vodíku, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkylová skupina, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-thienyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furyl, skupina C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-thienyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furyl, kde n může být rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;
- R3 je atom vodíku nebo atom fluoru;
- R4 je (C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>)-cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;
- skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A-R8, kde n může být 1 až 6,  
s výjimkou skupiny -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-fenyl, ve které fenylová skupina je nesubstituována;
- skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-R9, kde r může být 1 až 6;
- A je atom kyslíku nebo atom síry;
- B je skupina NH, skupina N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina NCHO nebo skupina N(CO-CH<sub>3</sub>);

R8 je (C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl, kde m může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl)<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, kde m může být 1 až 6, skupinou SO<sub>2</sub>-N(=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou COO(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou CONH<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl]<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, skupinou NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou NH-SO<sub>2</sub>-fenyl, kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CN, skupinou OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, nebo skupinou CONH<sub>2</sub>,

pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou  $(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{O}-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{S}-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, nebo skupinou  $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, kde  $p$  může být rovno 0 až 3;

- R9 je skupina  $(\text{CH}_2)_m$ -aryl, kde  $m$  může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou CN, skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}_2-\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_8\text{-cykloalkyl})$ , skupinou  $\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_3-\text{C}_8\text{-cykloalkyl})_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl})_2$ , kde  $m$  může být 1 až 6, skupinou  $\text{SO}_2-\text{N}(=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{CONH}_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$ , skupinou  $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ , skupinou  $\text{NH}-\text{CO}$ -fenyl, skupinou  $\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl})-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{NH}-\text{SO}_2$ -fenyl, kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CN, skupinou OH,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou COOH, skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$  nebo skupinou  $\text{CONH}_2$ ,

pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou  $(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{O}-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{S}-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, nebo skupinou  $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, kde  $p$  může být rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Obzvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, kde

- Y je přímá vazba;
- X je skupina  $\text{CH}_2$ ;
- R1 a R1' nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, nebo  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina;
- R2 je atom vodíku nebo  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina;
- R3 je atom vodíku nebo atom fluoru;
- R4 je  $(\text{C}_8-\text{C}_{16})$ -cykloalkylová skupina nebo skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-A-R8}$ , kde  $n$  může být 1 až 6, s výjimkou skupiny  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$ , ve které fenylová skupina je nesubstituována;
- A je atom kyslíku nebo atom síry;
- R8 je  $(\text{C}_5-\text{C}_{24})$ -alkylová skupina nebo skupina  $(\text{CH}_2)_m\text{-aryl}$ , kde  $m$  může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou CN, skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-NH}(\text{C}_3-\text{C}_8$

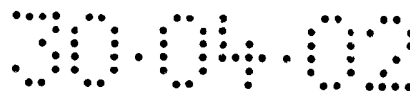
-cykloalkyl), skupinou  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{-cykloalkyl})_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl})_2$ , kde m může být 1 až 6, skupinou  $\text{SO}_2\text{-N}(\text{=CH-N}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$  skupinou,  $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkylovou}$  skupinou, skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{CONH}_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$ , skupinou  $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupinou  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{NH-CO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupinou  $\text{NH-CO-fenyl}$ , skupinou  $\text{NH-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})\text{-SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{NH-SO}_2\text{-fenyl}$ , kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$  skupinou, skupinou  $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ , nebo skupinou  $\text{CONH}_2$ , pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou  $(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , skupinou  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , skupinou  $\text{S}(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , nebo skupinou  $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_p\text{-fenyl}$ , kde p může být rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Vynález se týká rovněž sloučenin vzorce I ve formě jejich racemátů, racemických směsí a čistých enantiomerů, právě tak jako jejich diastereoizomerů a jejich směsí.

Alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny v substituentech  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_1'$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_8$  a  $\text{A}$  mohou být přímé nebo rozvětvené.

Farmaceuticky přijatelné soli jsou více rozpustné ve vodě než výchozí nebo základní sloučeniny, a proto se zvláště hodí pro



lékařské účely. Tyto soli musí obsahovat farmaceuticky přijatelný anion nebo kation. Vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami jsou soli anorganických kyselin, jako je kyselina solná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina metafosforečná, kyselina dusičná, kyselina sulfonová a kyselina sírová, i soli organických kyselin, jako jsou například kyselina octová, kyselina benzensulfonová, kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina ethansulfonová, kyselina fumarová, kyselina glukonová, kyselina glykolová, kyselina isethionová, kyselina mléčná, kyselina laktobionová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina methansulfonová, kyselina jantarová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná a kyselina trifluor-octová. Pro lékařské účely jsou zvláště výhodné chloridové soli. Vhodné farmaceuticky přijatelné soli s bázemi jsou amonné soli, soli alkalických kovů (jako sodné a draselné soli) a soli kovů alkalických zemin (jako hořečnaté a vápenaté soli).

Soli s farmaceuticky nepřijatelným aniontem jsou však rovněž zahrnuty ve vynálezu jako užitečné meziprodukty pro přípravu nebo čištění farmaceuticky přijatelných solí a/nebo pro neterapeutická použití, například při použití in vitro.

V tomto textu použitý výraz „fyziologicky funkční derivát“ označuje každý fyziologicky přijatelný derivát sloučeniny vzorce I podle vynálezu, například ester, který při podání savci, například člověku, je schopen (přímo nebo nepřímo) utvořit sloučeninu vzorce I nebo její aktivní metabolit.

K fyziologicky funkčním derivátům se počítají také profarmaka sloučenin podle vynálezu. Taková profarmaka mohou být metabolizována in vivo za vzniku sloučeniny podle vynálezu. Tato profarmaka sama o sobě mohou, ale nemusí být účinná.

Sloučeniny podle vynálezu mohou též existovat v různých polymorfních formách, například jako amorfní a krystalické polymorfní formy. Všechny polymorfní formy sloučenin podle vynálezu jsou zahrnuty ve vynálezu a jsou dalším aspektem vynálezu.



V dalším se budou všechny odkazy na „sloučeninu (sloučeniny) podle vzorce I“ vztahovat na sloučeninu (sloučeniny) vzorce I, jak jsou popsány výše, právě tak jako na jejich soli, solváty a fyziologicky funkční deriváty, jak jsou popsány výše.

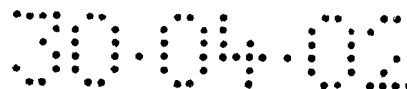
Množství sloučeniny podle vzorce I, které je potřebné k dosažení žádoucího biologického efektu, závisí na celé řadě faktorů, například na zvolené konkrétní sloučenině, na zamýšleném použití, na způsobu podání a na klinickém stavu pacienta. Obvyklá denní dávka se pohybuje v rozmezí od 0,3 mg do 100 mg (typicky od 3 mg do 50 mg) za den na kilogram tělesné hmotnosti, například 3 - 10 mg/kg/den. Intravenózní dávka se může pohybovat například v rozmezí od 0,3 mg do 1,0 mg/kg, a s výhodou se dá aplikovat formou infuze 10 ng až 100 ng na kilogram za minutu. Vhodné infuzní roztoky pro tyto účely mohou obsahovat například 0,1 ng až 10 mg, typicky 1 ng až 10 mg, na mililitr. Jednotlivé dávky mohou obsahovat například 1 mg až 10 g účinné látky. Ampule pro injekce mohou tedy obsahovat například 1 mg až 100 mg a orálně podávané jednotlivé dávky, jako jsou například tablety nebo tobolky, mohou obsahovat například 1,0 až 1000 mg, typicky 10 až 600 mg, látky. Pro případy farmaceuticky přijatelných solí se uvedená hmotnostní množství vztahují na hmotnost dihydrothiazoliniového iontu, obsaženého v dané soli. Pro profylaxi nebo terapii výše- uvedených stavů se mohou sloučeniny podle vzorce I použít jako takové, je však výhodnější je použít spolu s přijatelným nosičem ve formě farmaceutického prostředku. Nosič musí být samozřejmě přijatelný v tom smyslu, že je kompatibilní s ostatními složkami prostředku a není pro pacientovo zdraví škodlivý. Nosičem může být pevná látka nebo kapalina, nebo obojí, a s výhodou je formulován spolu s aktivní sloučeninou jako jednotlivá dávka, například jako tableta, která může obsahovat 0,05 % až 95 % hmotnostních účinné látky. Mohou se použít i další farmaceuticky aktivní látky, včetně dalších sloučenin podle vzorce I. Farmaceutické formulace podle vynálezu se mohou připravit známými farmaceutickými metodami,



které v podstatě zahrnují smíchání složek s farmakologicky přijatelnými nosiči a/nebo pomocnými látkami.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu jsou takové, které se hodí pro orální, rektální, topickou, perorální (například sublingvální) a parenterální (například subkutánní, intramuskulární, intradermální nebo intravenosní) aplikaci, přičemž nejvhodnější forma aplikace závisí v každém jednotlivém případě na druhu a závažnosti léčeného stavu a na druhu použité sloučeniny podle vzorce I. Vynález se týká rovněž potahovaných formulací a potahovaných formulací s prodlouženou účinností. Preferovány jsou formulace, odolné vůči kyselinám a žaludeční šťávě. Mezi vhodné potahy, odolné vůči žaludeční šťávě, patří acetát-ftalát celulosy, polyvinylacetát-ftalát, ftalát hydroxypropylmethylcelulosy a aniontové polymery kyseliny metakrylové a methylesteru kyseliny metakrylové.

Vhodné farmaceutické preparáty pro orální aplikaci mohou být připravovány jako oddělené jednotky, jako například tobolky, oplatkové tobolky, pastilky nebo tablety, obsahující každá určité množství sloučeniny podle vzorce I; jako prášek nebo granulát; jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině; nebo jako emulze olej ve vodě nebo voda v oleji. Jak už bylo řečeno, tyto formulace se mohou připravit jakoukoliv vhodnou farmaceutickou metodou, zahrnující krok, při kterém účinná látka a nosič (který se může skládat z jedné nebo několika přísad) se přivedou do vzájemného kontaktu. Obecně se formulace připravují stejnoměrným a homogenním smísením účinné látky s tekutým a/nebo jemně práškovým tuhým nosičem, načež se produkt podle potřeby tvaruje. Tak se dá připravit například tableta, kde se prášek nebo granulát sloučeniny lisuje nebo formuje, popřípadě spolu s jednou nebo několika přídavnými složkami. Lisované tablety se mohou připravit ve vhodném stroji tabletováním sloučeniny v sypké formě, například ve formě prášku nebo granulátu, popřípadě smíseného s pojivem, s kluzným prostředkem, inertním ředidlem a/nebo jednou (nebo několika) povrchově aktivní nebo dispergující látkou. Tvarované tablety



se mohou připravit ve vhodném stroji formováním práškové sloučeniny, navlhčené inertním kapalným ředidlem.

Farmaceutické prostředky, vhodné pro perorální (sublingvální) aplikaci, zahrnují dropsy, obsahující sloučeninu podle vzorce I spolu s ochucovadlem, obvykle sacharosou a arabskou gumou nebo tragantem, a pastilky, kde je sloučenina smíšena s inertní bází jako je želatina a glycerin nebo sacharosa a arabská guma.

Vhodné farmaceutické formulace pro parenterální aplikaci zahrnují zvláště sterilní vodné přípravky se sloučeninou podle vzorce I, které jsou s výhodou isotonické s krví pacienta, kterému mají být podány. Tyto přípravky se aplikují s výhodou intravenózně, i když se mohou podávat i subkutánně, intramuskulárně nebo intradermálně ve formě injekcí. Tyto přípravky se mohou s výhodou připravit tak, že se sloučenina smíchá s vodou a získaný roztok se sterilizuje a upraví tak, aby byl isotonický s krví. Injikovatelné prostředky podle vynálezu obsahují obvykle 0,1 až 5 % hmotnostních aktivní sloučeniny.

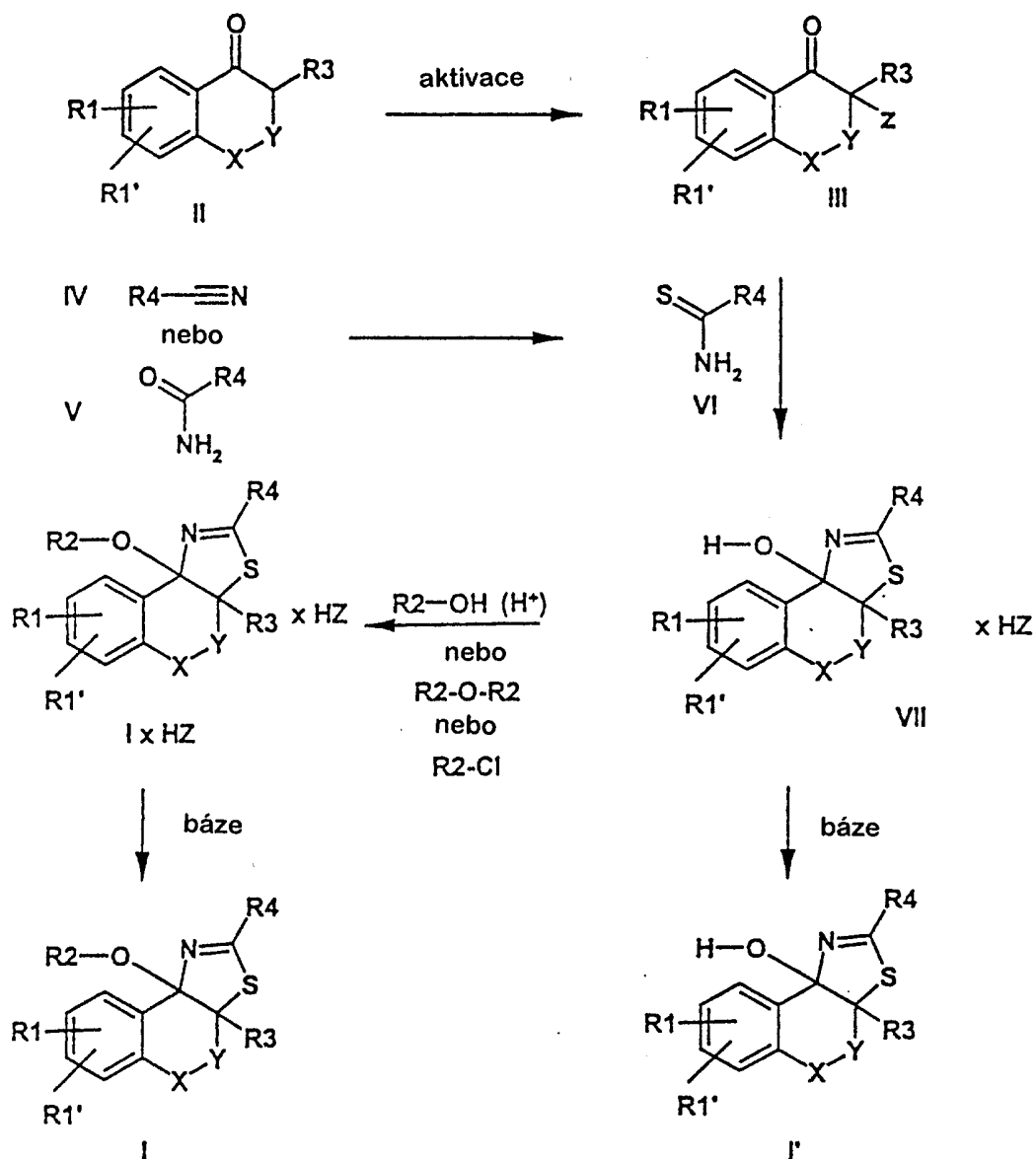
Vhodné farmaceutické formulace pro rektální podání jsou čípky jako jednotlivé dávky. Ty se mohou připravit smísením sloučeniny podle vzorce I s jedním nebo několika obvyklými tuhými nosiči, jako například s kakaovým máslem, a vzniklá směs se zformuje.

Vhodné farmaceutické formulace pro topickou aplikaci na kůži jsou s výhodou mast, krém, lotion, pasta, sprej, aerosol nebo olej. Jako nosiče se mohou použít vazelina, lanolin, polyethylenglykoly, alkoholy a kombinace dvou nebo několika těchto látek. Účinná látka je obvykle obsažena v koncentraci 0,1 až 15% hmotnostních, vztaženo na formulaci, například 0,5 až 2%.

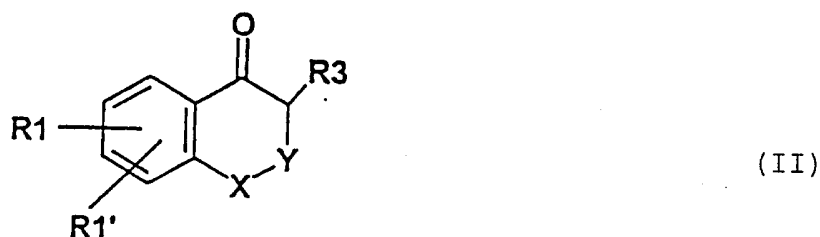
Je možná i transdermální aplikace. Vhodné farmaceutické formulace pro transdermální aplikaci mohou být ve formě jednotlivých náplastí, které jsou vhodné pro dlouhodobý těsný styk s pacientovou pokožkou. Takové náplasti obsahují s výhodou účinnou látku, rozpuštěnou v popřípadě pufrovaném vodném roztoku a/nebo dispergovanou v adhezívu nebo v polymeru. Vhodná

koncentrace účinné látky je asi 1% až 35%, s výhodou 3% až 15%. Zvláštní možností je též uvolňování účinné látky s použitím elektrotransportu nebo iontoforézy, jak je popsáno například v publikaci *Pharmaceutical Research*, 2(6), 318 (1986).

Vynález se dále rovněž týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučeniny vzorce I připraví podle následujícího schématu:



Za tím účelem se sloučeniny obecného vzorce II



kde R1, R1', R3 a X a Y mají výše uvedený význam, aktivují a převedou se na sloučeninu vzorce III, kde Z je zbytek aktivovaného esteru anorganické nebo organické kyseliny.

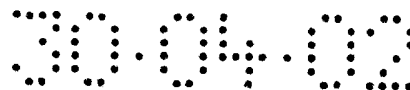
Sloučeniny vzorce III se dále podrobí reakci s thioamidy vzorce VI,



kde R4 má výše uvedený význam, čímž vzniknou sloučeniny vzorce VII nebo I', přičemž se eventuálně sloučeniny vzorce I' působením organických nebo anorganických kyselin převedou na své adiční soli vzorce VII, nebo se získané soli vzorce VII převedou působením organických nebo anorganických bází na volné bázičné sloučeniny vzorce I'.

Jako anorganické kyseliny přicházejí v úvahu například: halogenovodíkové kyseliny jako kyselina chlorovodíková a bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina amidosulfonová.

Jako organické kyseliny je možno jmenovat následující: kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina benzoová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina

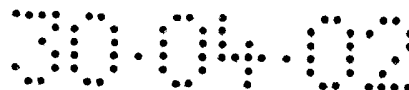


L-askorbová, kyselina salicylová, kyselina isethionová, kyselina methansulfonová, kyselina trifluormethansulfonová, 1,2-benzisothiazol-3(2H)-on, nebo 6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid.

Výšepopsaný způsob přípravy se s výhodou provádí tak, že se sloučeniny vzorce III podrobí reakci s thioamidy vzorce VI v molárním poměru 1:1 až 1:1,5. Reakce se provádí s výhodou v inertním rozpouštědle, například v polárním organickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, nitromethan nebo diethylenglykol-dimethylether. Zvláště výhodná rozpouštědla jsou však methylacetát a ethylacetát, alkoholy s krátkým řetězcem jako methanol, ethanol, propanol, isopropanol, i nižší dialkylketony jako například aceton, butan-2-on nebo hexan-2-on. Je možno použít i směsí uvedených rozpouštědel a rovněž směsí uvedených rozpouštědel s rozpouštědly, která sama o sobě nejsou příliš vhodná, například směsí methanolu s benzenem, ethanolu s toluenem, methanolu s diethyletherem nebo terc-butylmethyletherem, ethanolu s tetrachlormethanem, acetonu s chloroformem, dichlormethanem nebo 1,2-dichlorethanem, přičemž vždy je vhodné použít polárnější rozpouštědlo v přebytku. Reakční složky se mohou v takových rozpouštědlech použít ve formě suspenze nebo roztoku. V podstatě je možno reakci provést i bez rozpouštědla, zvláště v případě, že daný thioamid má co nejnižší teplotu tání. Reakce je jen málo exothermní a může se provádět při teplotách mezi -10 a 150 °C, zvláště mezi 30 a 100 °C. Zvláště výhodné jsou zpravidla teploty mezi 50 a 90 °C.

Reakční doba velmi závisí na reakční teplotě a pohybuje se mezi 2 minutami a 3 dny, podle toho, zda se reakce provádí při vyšších nebo nižších teplotách. V příznivém rozmezí teplot je reakční doba obvykle 5 minut až 48 hodin.

Sloučeniny vzorce VII se v průběhu reakce často vylučují ve formě špatně rozpustných adičních solí s kyselinami; s výhodou



je možno po skončení reakce ještě přidat vhodné rozpouštědlo k vysrážení produktu. Jako vhodná srážecí činidla se použijí například uhlovodíky jako benzen, toluen, cyklohexan nebo heptan, nebo tetrachlormethan; zvláště se osvědčily alkylestery kyseliny octové jako ethylacetát nebo n-butylacetát, nebo dialkylethery jako diethylether, diisopropylether, di-n-butylether nebo terc-butylmethylether. Jestliže po ukončení reakce zůstává reakční směs v roztoku, mohou se soli sloučenin vzorce VII po případném zahuštění reakčního roztoku vysrážet jedním ze jmenovaných srážecích činidel. Roztok reakční směsi se může také s výhodou vnášet za míchání do roztoku jednoho ze jmenovaných srážecích činidel. Protože reakce sloučenin vzorce III s thioamidy vzorce VI probíhá prakticky kvantitativně, jsou získané surové produkty většinou již analyticky čisté. Zpracování reakční směsi se může rovněž provést tak, že se reakční směs zalkalizuje přidáním organické báze jako například triethylaminu, diisobutylaminu, amoniaku, morfolinu, piperidinu nebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu, a reakční produkt se po zahuštění přečistí chromatografií, například chromatografií na sloupci silikagelu. Vhodné eluenty jsou například směsi ethylacetátu s methanolem, směsi dichlormethanu s methanolem, směsi toluenu s methanolem nebo s ethylacetátem, nebo směsi ethylacetátu s uhlovodíky jako je heptan. Pokud se surový produkt čistí posledně jmenovaným způsobem, může se z takto získané volné báze vzorce I' připravit adiční sůl vzorce VII tím způsobem, že se báze rozpustí nebo suspenduje v organickém protickém rozpouštědle jako je methanol, ethanol, propanol nebo isopropanol, nebo v organickém aprotickém rozpouštědle, jako je ethylacetát, diethylether, diisopropylether, terc-butylmethylether, dioxan, tetrahydrofuran, aceton nebo butan-2-on, a tato směs se podrobí reakci s přinejmenším ekvimolárním množstvím anorganické kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové v inertním rozpouštědle jako například v diethyletheru nebo ethanolu, nebo jiné z výše-vedených anorganických nebo organických kyselin.

Sloučeniny vzorce I' se mohou překrystalovat z vhodného inertního rozpouštědla, jako je například aceton, butan-2-on, acetonitril nebo nitromethan. Zvláště výhodné je však přesrážení z rozpouštědla jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid, nitromethan nebo acetonitril, s výhodou z methanolu nebo ethanolu.

Reakce sloučenin vzorce II s thioamidy vzorce VI se může rovněž provést tak, že se k reakční směsi přidá přinejmenším ekvimolární množství báze, jako například triethylaminu, a takto získané sloučeniny I' se popřípadě převedou na jejich adiční soli VII.

Ve sloučeninách vzorce III přicházejí v úvahu jako zbytky aktivovaného esteru Z například atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina O-C(O)-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-4-NO<sub>2</sub>, skupina O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, skupina O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, skupina O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-4-CH<sub>3</sub>, nebo skupina O-SO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.

Adiční produkty s kyselinami vzorce VII a I x HZ se mohou převést na sloučeniny obecného vzorce I a I' působením bází. Jako báze přicházejí v úvahu například roztoky anorganických hydroxidů jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý nebo hydroxid barnatý, uhličitany nebo hydrogenuhličitany jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán draselný, amoniaku a aminů, jako je triethylamin, diisopropylamin, dicyklohexylamin, piperidin, morfolin nebo methyldicyklohexylamin.

Thioamidy obecného vzorce VI jsou buďto komerčně dostupné, nebo se mohou získat například reakcí odpovídajícího amidu karboxylové kyseliny V s fosforpentasulfidem v pyridinu (R.N. Hurd, G. Delameter: Chem. Rev. 61, 45 (1961)), nebo reakcí s Lawessonovým činidlem v toluenu, pyridinu nebo v hexamethylfosfortriamidu (Scheibye, Pedersen a Lawesson: Bull. Soc. Chim. Belges 87, 229 (1978)), s výhodou ve směsi tetrahydrofuranu s 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonem nebo 1,3-dimethyl-2-imidazolidinonem.

Hydroxylové, aminové nebo přídavné karbonylové funkce se přitom chrání vhodnými chránícími skupinami, které je možno potom odštěpit, jako je například benzylová skupina, terc-butyloxykarbonylová skupina, benzyloxykarbonylová skupina, nebo cyklický acetal. Příslušné metody jsou popsány například v publikaci Th.W. Greene a P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition, 1991, John Wiley & Sons, New York.

Thioamidy vzorce VI je rovněž možno připravit reakcí nitrilů obecného vzorce IV

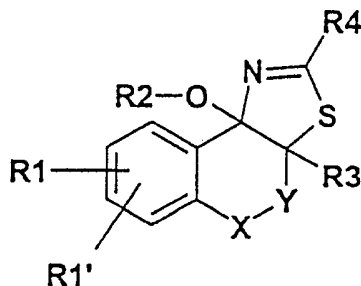


se sirovodíkem (Houben-Weyl IX, 762), thioacetamidem (E.C. Taylor, J.A. Zoltewicz, J. Am. Chem. Soc. 82, 2656 (1960)) nebo s kyselinou O,O-diethyldithiofosforečnou. Reakce se sirovodíkem se s výhodou provádějí v organickém rozpouštědle jako je methanol nebo ethanol, reakce s thioacetamidem v rozpouštědle jako je dimethylformamid s přidáním kyseliny solné, reakce s kyselinou O,O-diethyldithiofosforečnou v rozpouštědle jako je ethylacetát v kyselém prostředí (například HCl), při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě.

Následující příklady slouží pouze k ilustraci vynálezu, aniž by jeho rozsah jakkoliv omezovaly. Nalezené hodnoty teplot tání nebo teplot rozkladu (t.t.) nejsou korigovány a obecně závisí na rychlosti zahřívání.

## Příklady provedení vynálezu

Tabulka 1: Příklady



Vzorec I

Příklad	R1; R1'	R2	R3	R4	Y	X	Sůl	T.t. [°C]
1	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-fenyl	-	CH <sub>2</sub>	-	121
2	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-OCH <sub>3</sub> )	-	CH <sub>2</sub>	-	110
3	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -2-Cl)	-	CH <sub>2</sub>	-	178
4	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -3-Cl)	-	CH <sub>2</sub>	-	121
5	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -4-Cl)	-	CH <sub>2</sub>	-	123
6	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-fenyl-2,4-di-Cl	-	CH <sub>2</sub>	HBr	170
7	6-Cl; H	H	H	Adamant-1-yl	-	CH <sub>2</sub>	-	173
8	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-(fenyl-3,5-di-Cl)	-	CH <sub>2</sub>	-	125
9	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-(fenyl-4-tBu)	-	CH <sub>2</sub>	-	123
10	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	CH <sub>2</sub>	-	94
11	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -CH <sub>3</sub>	-	CH <sub>2</sub>	-	78
12	6-Cl; H	H	H	CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	CH <sub>2</sub>	-	102

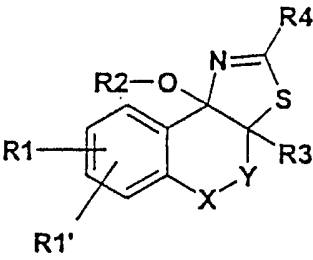
Sloučeniny vzorce I se vyznačují příznivými účinky na metabolismus tuků a jsou zvláště vhodné jako anorektika. Tyto sloučeniny mohou být aplikovány samotné nebo v kombinaci s dalšími anorektiky. Takové další anorekticky účinné látky jsou popsány například v „Červeném seznamu“, kapitola 01, pod hlavičkou „Odtučňovací prostředky/látky snižující chuť k jídlu“. Sloučeniny jsou vhodné k profylaxi a zvláště k léčbě obezity. Dále jsou tyto sloučeniny vhodné k profylaxi a zvláště k léčbě diabetu typu II.

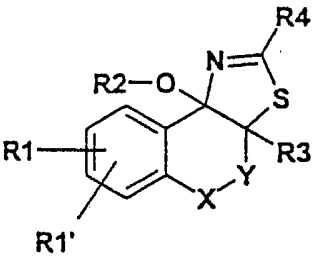
Účinnost sloučenin se testuje následujícím způsobem:

Biologický model

Testy anorektické účinnosti se provádějí na myších samcích nebo samicích kmene NMRI. Po 24hodinovém půstu se aplikuje testovaný preparát žaludeční sondou. Zvíře se drží o samotě a má volný přístup k pitné vodě. Po 30 minutách po aplikaci se zvířeti nabídne kondenzované mléko. Spotřeba kondenzovaného mléka se odečítá po dobu 7 hodin v půlhodinových intervalech a pozoruje se celkový stav zvířete. Zjištěná spotřeba mléka se porovná se spotřebou mléka u neošetřených kontrolních zvířat.

Tabulka 2: Anorektická účinnost, vyjádřená jako snížení celkové spotřeby mléka u zvířat, kterým byla podána testovaná sloučenina, ve srovnání s neošetřenými kontrolními zvířaty

<p>Sloučenina/příklad</p>  <p>Vzorec I</p>	<p>Orální dávka [mg/kg]</p>	<p>Počet zvířat / celková spotřeba mléka ošetřených zvířat (samci) N / [ml]</p>	<p>Počet zvířat / celková spotřeba mléka neošetře- ných kontrolních zvířat (samci) N / [ml]</p>	<p>Redukce celkové spotřeby mléka v % kontroly</p>
Příklad 1	50	5 / 0,42	5 / 2,90	86
Příklad 2	50	5 / 0,34	5 / 2,90	88
Příklad 3	50	5 / 0,78	5 / 2,90	73
Příklad 5	50	5 / 0,42	5 / 4,18	90
Příklad 6	50	5 / 0,22	5 / 4,20	95
Příklad 8	50	5 / 0,28	5 / 4,20	93
Příklad 9	50	5 / 0,26	5 / 3,46	93

Sloučenina/příklad  Vzorec I	Orální dávka [mg/kg]	Počet zvířat / celková spotřeba mléka ošetřených zvířat (samice) N / [ml]	Počet zvířat / celková spotřeba mléka neošetře- ných kontrolních zvířat (samice) N / [ml]	Redukce celkové spotřeby mléka v % kontroly
Příklad 10	50	5 / 1,04	5 / 4,64	78
Příklad 11	50	5 / 1,34	5 / 4,64	71
Příklad 12	50	5 / 1,36	5 / 4,64	71

Z tabulky je zřejmé, že sloučeniny vzorce I vykazují velmi dobrou anorektickou účinnost.

V dalším budou podrobně popsány příklady přípravy některých sloučenin. Ostatní sloučeniny vzorce I se získají analogicky.

Příklad 1 (sloučenina 1)

6-Chlor-2-fenoxymethyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

a) 2-Brom-5-chlorindan-1-on

10 g (0,06 mol) 5-chlorindan-1-onu se při laboratorní teplotě rozpustí za míchání ve 120 ml ledové kyseliny octové. K roztoku se přikape 0,05 ml 48%ního roztoku HBr ve vodě a pak 3,074 ml (0,06 mol) bromu ve 25 ml ledové kyseliny octové. Po dvou hodinách míchání za laboratorní teploty je reakce ukončena (kontrola chromatografií na tenké vrstvě). Roztok surového produktu se za míchání pomalu přikape do 300 ml ledové vody, vypadlý produkt se odsaje a důkladně se promyje vodou. Vlhký produkt se vymyje z filtru ethylacetátem a fáze ve filtrátu se oddělí. Organická fáze se vysuší nad síranem sodným, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve 120 ml horkého n-heptanu, horký roztok se zfiltruje přes

skládáný filtr a nechá se při 0 °C krystalovat. Krystalický produkt se odsaje a vysuší ve vakuu. T.t. 94-96 °C.

b) 6-Chlor-2-fenoxymethyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

2-Brom-5-chlorindan-1-on (0,49 g) se za laboratorní teploty rozpustí v 10 ml suchého acetonu a přidá se 335 mg 2-fenoxythioacetamidu. Směs se míchá za laboratorní teploty 6 h, vykrytalovaný hydrobromid se odsaje, promyje acetonem a vysuší ve vakuu. Volná báze se připraví vnesením získané soli do směsi 30 ml ethylacetátu a 20 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a mícháním po dobu 20 minut. Organická fáze se oddělí, promyje se nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší se nad síranem hořečnatým. Filtrací a odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá 6-chlor-2-fenoxymethyl-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol, t.t. 121 °C.

Příklad 2 (sloučenina 6)

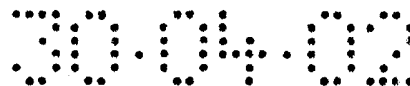
Hydrobromid 6-chlor-2-(2,4-dichlor-fenoxymethyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

2-Brom-5-chlorindan-1-on (0,25 g) a 0,24 g 2-(2,4-dichlor-fenoxy)thioacetamidu se rozpustí za laboratorní teploty v 5 ml suchého acetonu a roztok se míchá 12 hodin za laboratorní teploty. Vyloučená sraženina se odsaje, promyje acetonem a vysuší se ve vysokém vakuu. Získá se tak hydrobromid 6-chlor-2-(2,4-dichlor-fenoxymethyl)-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu, tajícího při 170 °C (rozklad).

Příklad 3 (sloučenina 9)

2-(4-terc-Butyl-fenoxymethyl)-6-chlor-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-ol

2-Brom-5-chlorindan-1-on (0,49 g) a 0,45 g 2-(4-terc-butyl-fenoxy)thioacetamidu se rozpustí za laboratorní teploty v 10 ml



suchého acetonu a roztok se míchá 12 hodin za laboratorní teploty. Vyloučený hydrobromid se odsaje, promyje acetonem a suspenduje se v malém množství ethylacetátu a rozloží se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, vysuší se nad síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se tak 2-(4-terc-butyl-fenoxymethyl)-6-chlor-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol, t.t. 122-124 °C.

Příklad 4 (sloučenina 12)

2-Benzylsulfanylmethyl-6-chlor-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-ol

a) 2-Benzylsulfanyl-thioacetamid

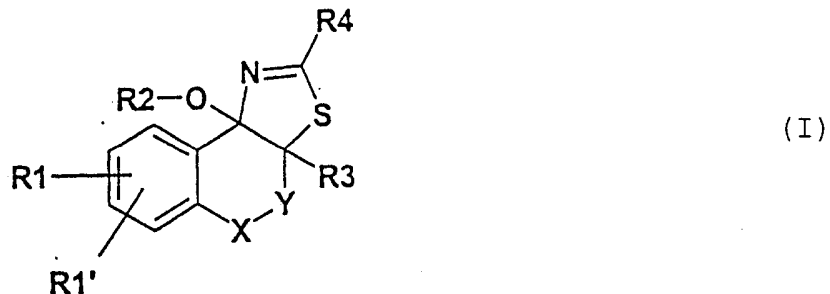
Benzylsulfanylacetonitril (1,2 g) se za laboratorní teploty rozpustí v 10 ml suchého ethanolu, přidá se 1,25 ml diethyl-dithiofosfátu a směs se refluxuje 6 hodin za míchání. Po ochlazení se reakční roztok zahustí ve vakuu a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu v soustavě ethylacetát-n-heptan (1:2). Takto získaný 2-benzylsulfanyl-thioacetamid se použije v následujícím kroku.

b) 2-Benzylsulfanylmethyl-6-chlor-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-ol

2-Benzylsulfanylthioacetamid (0,54 g) se za laboratorní teploty rozpustí v 10 ml suchého acetonu, k roztoku se přidá 0,67 g 2-brom-5-chlorindan-1-onu a směs se míchá 4 hodiny za laboratorní teploty. Vypadlá sraženina se odsaje, promyje se acetonem, rozpustí se v ethylacetátu a roztok se dvakrát protřepe s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpaří se ve vakuu. Získá se tak 2-benzylsulfanylmethyl-6-chlor-8,8a-dihydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol, tající při 102-104 °C.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

## 1. Sloučeniny vzorce I



kde

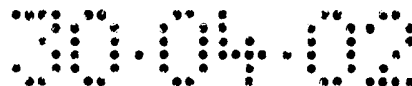
Y je přímá vazba, skupina  $-\text{CH}_2-$ , skupina  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

X je skupina  $\text{CH}_2$ , skupina  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ , skupina  $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ , skupina  $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$ , skupina  $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)$ ;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina  $\text{CF}_3$ , skupina  $\text{NO}_2$ , skupina  $\text{CN}$ , skupina  $\text{COOH}$ , skupina  $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$ , skupina  $\text{CONH}_2$ , skupina  $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$ , skupina  $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -alkenylová skupina,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -alkinylová skupina, skupina  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ , přičemž v alkylových skupinách může být jeden, několik, nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , skupinou  $\text{OC}(\text{O})\text{H}$ , skupinou  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ , skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$  nebo skupinou  $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$ ;

skupina  $\text{SO}_2-\text{NH}_2$ , skupina  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}]_2$ , skupina  $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , skupina  $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$ , skupina  $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ , kde  $n$  může být rovno 0 až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem



fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH<sub>2</sub>; skupina NH<sub>2</sub>, skupina NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupina NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, kde n může být rovno 0 až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, skupinou COOH, skupinou COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CONH<sub>2</sub>;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cykloalkylová skupina, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-thienyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furyl, skupina C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-thienyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furyl, kde n může být rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem



chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF<sub>3</sub>,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou  
O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

R3 je atom vodíku, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina, atom fluoru,  
skupina CN, skupina N<sub>3</sub>, skupina O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-thienyl, skupina  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furyl, kde n může být  
rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová  
nebo furylová skupina může být každá až dvakrát  
substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou  
CN, skupinou CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou  
OH, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkynylová  
skupina, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH<sub>3</sub>,  
skupina C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH<sub>2</sub>,  
skupina C(O)NHCH<sub>3</sub>, skupina C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, skupina  
OC(O)CH<sub>3</sub>;

R4 je (C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>)-cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových  
skupinách může být jeden nebo několik atomů vodíku  
nahrazeno atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může  
být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou  
OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, nebo skupinou  
O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A-R8, kde n může být 1 až 6,

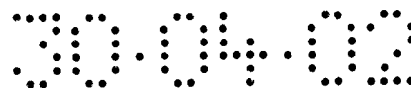
s výjimkou skupiny -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-fenyl, ve které fenylová  
skupina je nesubstituována;

skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-R9, kde r může být 1 až 6;

A je atom kyslíku, atom síry, skupina SO nebo skupina  
SO<sub>2</sub>;

B je skupina NH, skupina N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina NCHO  
nebo skupina N(CO-CH<sub>3</sub>);

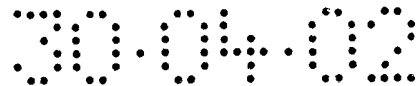
R8 je (C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-cykloalkylová  
skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden



nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

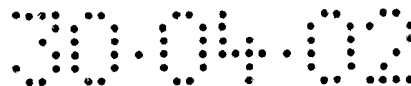
skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl, kde m může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl)<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, kde m může být 1 až 6, skupinou SO<sub>2</sub>-N(=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou COO(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou CONH<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl]<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, skupinou NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou NH-SO<sub>2</sub>-fenyl, kde fenylový kruh je až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CN, skupinou OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, nebo skupinou CONH<sub>2</sub>,

pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou,



skupinou  $(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{O}-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{S}-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, nebo skupinou  $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, kde  $p$  může být rovno 0 až 3;

R9 je skupina  $(\text{CH}_2)_m$ -aryl, kde  $m$  může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{SO}_2-\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{SO}_2-\text{NH}(\text{C}_3-\text{C}_8\text{-cykloalkyl})$ , skupinou  $\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_3-\text{C}_8\text{-cykloalkyl})_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NH}_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl})_2$ , kde  $m$  může být 1 až 6, skupinou  $\text{SO}_2-\text{N}(=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{CONH}_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$ , skupinou  $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2$ , skupinou  $\text{CONH}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cykloalkyl}$ , skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{NH}-\text{CO}$ -fenyl, skupinou  $\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-alkyl})-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_8\text{-alkyl})$ , skupinou  $\text{NH}-\text{SO}_2$ -fenyl, kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OH}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl nebo skupinou  $\text{CONH}_2$ , pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou,



skupinou  $(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{O}-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou  $\text{S}-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, nebo skupinou  $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, kde  $p$  může být rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v nich

Y je přímá vazba;

X je skupina  $\text{CH}_2$ ;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina  $\text{CF}_3$ , skupina  $\text{NO}_2$ , skupina  $\text{CN}$ , skupina  $\text{COOH}$ , skupina  $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupina  $\text{CONH}_2$ , skupina  $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl, skupina  $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl] $_2$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -alkenylová skupina,  $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ -alkinylová skupina, skupina  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden, několik, nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ , skupinou  $\text{OC}(\text{O})\text{H}$ , skupinou  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$ , skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$  nebo skupinou  $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$ ;

skupina  $\text{SO}_2-\text{NH}_2$ , skupina  $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupina  $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl] $_2$ , skupina  $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupina  $\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina  $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupina  $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina  $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupina  $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, kde  $n$  může být rovno 0 až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou nebo skupinou  $\text{NH}_2$ ;



skupina  $\text{NH}_2$ , skupina  $\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupina  $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl})_2$ , skupina  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_7)$ -acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina  $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, kde  $n$  může být rovno 0 až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou  $\text{OH}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylovou skupinou, skupinou  $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou  $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl})_2$ , skupinou  $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ , skupinou  $\text{COOH}$ , skupinou  $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl nebo skupinou  $\text{CONH}_2$ ;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkylová skupina,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -cykloalkylová skupina, skupina  $(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina  $(\text{CH}_2)_n$ -thienyl, skupina  $(\text{CH}_2)_n$ -pyridyl, skupina  $(\text{CH}_2)_n$ -furyl, skupina  $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupina  $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -cykloalkyl, skupina  $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina  $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n$ -thienyl, skupina  $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n$ -pyridyl, skupina  $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n$ -furyl, kde  $n$  může být rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou  $\text{CN}$ , skupinou  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou  $\text{OH}$ , nebo skupinou  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl;



R3 je atom vodíku, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N<sub>3</sub>, skupina O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-thienyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furyl, kde n může být rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl; (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkinylová skupina, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH<sub>3</sub>, skupina C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH<sub>2</sub>, skupina C(O)NHCH<sub>3</sub>, skupina C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, skupina OC(O)CH<sub>3</sub>;

R4 je (C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>)-cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A-R8, kde n může být 1 až 6,

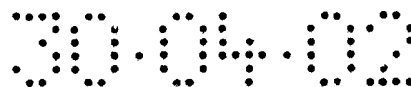
s výjimkou skupiny -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-fenyl, ve které fenylová skupina je nesubstituována;

skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-R9, kde r může být 1 až 6;

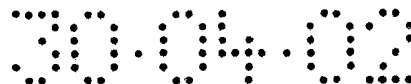
A je atom kyslíku, atom síry, skupina SO nebo skupina SO<sub>2</sub>;

B je skupina NH, skupina N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina NCHO nebo skupina N(CO-CH<sub>3</sub>);

R8 je (C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem(atomy) fluoru, nebo některý atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;



skupina  $(\text{CH}_2)_m$ -aryl, kde  $m$  může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou CN, skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl)<sub>2</sub>, skupinou  $(\text{CH}_2)_m$ -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou  $(\text{CH}_2)_m$ -SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou  $(\text{CH}_2)_m$ -SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, kde  $m$  může být 1 až 6, skupinou SO<sub>2</sub>-N(=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou COO(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou CONH<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl]<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, skupinou NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou NH-SO<sub>2</sub>-fenyl, kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CN, skupinou OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, nebo skupinou CONH<sub>2</sub>, pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou  $(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, skupinou S-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, nebo skupinou SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, kde  $p$  může být rovno 0 až 3;



R9 je skupina  $(\text{CH}_2)_m$ -aryl, kde  $m$  může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou  $\text{NO}_2$ , skupinou CN, skupinou  $\text{OCF}_3$ , skupinou O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl, skupinou S-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl, skupinou SO-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl, skupinou  $\text{SO}_2$ -( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl, skupinou  $\text{SO}_2$ - $\text{NH}_2$ , skupinou  $\text{SO}_2$ -NH( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl), skupinou  $\text{SO}_2$ -N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl) $_2$ , skupinou  $\text{SO}_2$ -NH( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -cykloalkyl), skupinou  $\text{SO}_2$ -N( $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -cykloalkyl) $_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m$ - $\text{SO}_2$ - $\text{NH}_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m$ - $\text{SO}_2$ -NH-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl, skupinou  $(\text{CH}_2)_m$ - $\text{SO}_2$ -N(( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl) $_2$ , kde  $m$  může být 1 až 6, skupinou  $\text{SO}_2$ -N(=CH-N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ), ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkylovou skupinou, ( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ )-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )alkyl, skupinou COO( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ )cykloalkyl, skupinou CONH $_2$ , skupinou CONH( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )alkyl, skupinou CON[( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )alkyl] $_2$ , skupinou CONH( $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ )cykloalkyl, skupinou NH $_2$ , skupinou NH( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl, skupinou N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl) $_2$ , skupinou NH-CO-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, skupinou NH- $\text{SO}_2$ -( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl), skupinou N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkyl)- $\text{SO}_2$ -( $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -alkyl), skupinou NH- $\text{SO}_2$ -fenyl, kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CN, skupinou OH, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkylovou skupinou, skupinou O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl, skupinou  $\text{CF}_3$ , skupinou COOH, skupinou COO( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-alkyl nebo skupinou CONH $_2$ , pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou  $(\text{CH}_2)_p$ -fenyl, skupinou O-( $\text{CH}_2$ ) $_p$ -fenyl, skupinou S-( $\text{CH}_2$ ) $_p$ -fenyl, nebo skupinou  $\text{SO}_2$ -( $\text{CH}_2$ ) $_p$ -fenyl, kde  $p$  může být rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.



3. Sloučeniny vzorce I, podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u-  
j í c í s e t í m, že v nich

Y je přímá vazba;

X je skupina CH<sub>2</sub>;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom  
jodu, skupina CF<sub>3</sub>, skupina NO<sub>2</sub>, skupina CN, skupina  
COOH, skupina COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina CONH<sub>2</sub>, skupina  
CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl]<sub>2</sub>,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkenylová skupina,  
(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alkinylová skupina, skupina O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl,  
příčemž v alkylových skupinách může být jeden, několik,  
nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy)  
fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH,  
skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph,  
skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH-CO-CH<sub>3</sub> nebo skupinou  
N(COOCH<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>;

skupina SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupina SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina  
SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl]<sub>2</sub>, skupina S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina  
S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina  
SO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina  
SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, kde n může být rovno 0 až 6 a fenylová  
skupina může být až dvakrát substituována atomem  
fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH,  
skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>,  
skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou  
nebo skupinou NH<sub>2</sub>;

skupina NH<sub>2</sub>, skupina NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina  
N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupina NH(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-acyl, fenylová  
skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl,  
kde n může být rovno 0 až 6, skupina 1- nebo  
2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo  
3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová



skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, skupinou COOH, skupinou COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl nebo skupinou CONH<sub>2</sub>;

1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkylová skupina, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-thienyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridyl, skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furyl, skupina C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina C(O)-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-fenyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-thienyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyridyl, skupina C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-furyl, kde n může být rovno 0 až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

R3 je atom vodíku nebo atom fluoru;

R4 je (C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>)-cykloalkylová skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph nebo skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;



skupina  $(\text{CH}_2)_n\text{-A-R8}$ , kde  $n$  může být 1 až 6,  
s výjimkou skupiny  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-fenyl}$ , ve které fenylová  
skupina je nesubstituována;

skupina  $(\text{CH}_2)_r\text{-B-R9}$ , kde  $r$  může být 1 až 6;

A je atom kyslíku nebo atom síry;

B je skupina NH, skupina N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupina NCHO  
nebo skupina N(CO-CH<sub>3</sub>);

R8 je (C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>)-alkylová skupina, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-cykloalkylová  
skupina, přičemž v alkylových skupinách může být jeden  
nebo několik atomů vodíku nahrazeno atomem fluoru, nebo  
atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou  
OC(O)CH<sub>3</sub>, skupinou OC(O)H, skupinou O-CH<sub>2</sub>-Ph, nebo  
skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl;

skupina  $(\text{CH}_2)_m\text{-aryl}$ , kde  $m$  může být 0 až 6, a aryl může  
být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová  
skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina,  
a arylový zbytek může být až dvakrát substituován  
atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou  
OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou  
OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
-alkyl, skupinou SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl),  
skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-  
-cykloalkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl)<sub>2</sub>,  
skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH}_2$ , skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-}$   
-alkyl, skupinou  $(\text{CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{-N((C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl)}_2$ , kde  $m$  může  
být 1 až 6, skupinou SO<sub>2</sub>-N(=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alky-  
lovou skupinou, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkylovou skupinou,  
skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou  
COO(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou CONH<sub>2</sub>, skupinou  
CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl]<sub>2</sub>, skupinou  
CONH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-  
-alkyl, skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou  
NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, skupinou



NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou NH-SO<sub>2</sub>-fenyl, kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CN, skupinou OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl nebo skupinou CONH<sub>2</sub>, pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, skupinou O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, skupinou S-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, nebo skupinou SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, kde p může být rovno 0 až 3;

- R9 je skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl, kde m může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina, naftylová skupina, bifenylová skupina, thienylová skupina nebo pyridylová skupina, a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl)<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, kde m může být 1 až 6, skupinou SO<sub>2</sub>-N(=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, skupinou COO(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cykloalkyl, skupinou CONH<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, skupinou CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cykloalkyl, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, skupinou NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)-SO<sub>2</sub>-

-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou NH-SO<sub>2</sub>-fenyl, kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CN, skupinou OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl nebo skupinou CONH<sub>2</sub>,  
pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, skupinou O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, skupinou S-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, nebo skupinou SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, kde p může být rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

4. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo několika nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v nich

Y je přímá vazba;

X je skupina CH<sub>2</sub>;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, nebo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina;

R2 je atom vodíku nebo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylová skupina;

R3 je atom vodíku nebo atom fluoru;

R4 je (C<sub>8</sub>-C<sub>16</sub>)-cykloalkylová skupina nebo skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-A-R8, kde n může být 1 až 6, s výjimkou skupiny -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-fenyl, ve které fenylová skupina je nesubstituována;

A je atom kyslíku nebo atom síry;

R8 je (C<sub>5</sub>-C<sub>24</sub>)-alkylová skupina nebo skupina (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-aryl, kde m může být 0 až 6, a aryl může být fenylová skupina,

a arylový zbytek může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou NO<sub>2</sub>, skupinou CN, skupinou OCF<sub>3</sub>, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl), skupinou SO<sub>2</sub>-N(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cykloalkyl)<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, kde m může být 1 až 6, skupinou SO<sub>2</sub>-N(=CH-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou COO(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou CONH<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl]<sub>2</sub>, skupinou CONH(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-cykloalkyl, skupinou NH<sub>2</sub>, skupinou NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl)<sub>2</sub>, skupinou NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou NH-CO-fenyl, skupinou NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl), skupinou NH-SO<sub>2</sub>-fenyl, kde fenylový kruh může být až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CN, skupinou OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylovou skupinou, skupinou O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, skupinou CF<sub>3</sub>, skupinou COOH, skupinou COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, nebo skupinou CONH<sub>2</sub>, pyrrolidin-1-ylovou skupinou, morfolin-1-ylovou skupinou, piperidin-1-ylovou skupinou, piperazin-1-ylovou skupinou, 4-methylpiperazin-1-ylovou skupinou, skupinou (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, skupinou O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, skupinou S-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, nebo skupinou SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-fenyl, kde p může být rovno 0 až 3;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

5. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jednu nebo několik sloučenin podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4.

6. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jednu nebo několik sloučenin podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, a jeden nebo několik anorektických prostředků.

7. Sloučeniny podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí jako léčivo k profylaxi nebo léčbě obezity.

8. Sloučeniny podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použijí jako léčivo k profylaxi nebo léčbě diabetu typu II.

9. Sloučeniny podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, v kombinaci s přinejmenším jednou další anorekticky účinnou látkou, pro použití jako léčivo k profylaxi nebo léčbě obezity.

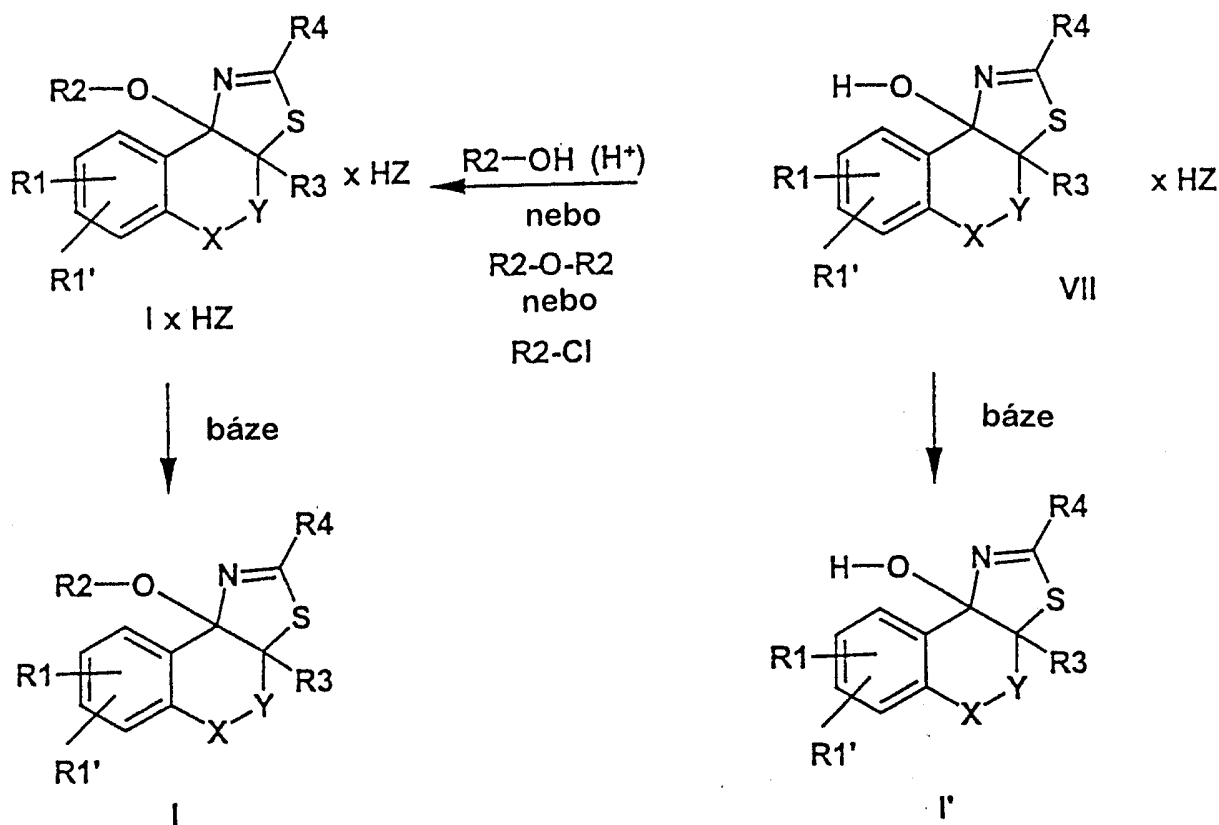
10. Sloučeniny podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, v kombinaci s přinejmenším jednou další anorekticky účinnou látkou, pro použití jako léčivo k profylaxi nebo léčbě diabetu typu II.

11. Způsob přípravy léčebného prostředku, obsahujícího jednu nebo několik sloučenin podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se účinná látka smísí s farmaceuticky vhodným nosičem a z této směsi se připraví vhodná aplikační forma.

12. Použití sloučenin podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4 pro přípravu léčiva k profylaxi nebo léčbě obezity.

13. Použití sloučenin podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4 pro přípravu léčiva k profylaxi nebo léčbě diabetu typu II.

14. Způsob přípravy sloučenin podle jednoho nebo několika nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se podle následujícího schématu



sloučenina vzorce VII, kde X, Y, R1, R1', R3 a R4 mají význam uvedený pro vzorec I, nechá reagovat buďto s bází za vzniku sloučeniny I', kde R2 je atom vodíku, nebo se sloučeninami R2-OH, R2-O-R2 nebo R2-Cl, kde R2 má význam uvedený pro vzorec I, za vzniku sloučeniny vzorce I x HZ, která se pak dále převede působením báze na sloučeninu vzorce I.