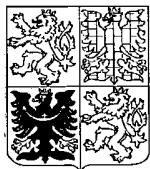


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.12.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/97203886**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000) -

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/08126**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/29674**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2156

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 233/56 A 61 K 31/33

C 07 D 249/08 A 61 P 35/00

C 07 D 213/40

C 07 D 401/12

C 07 D 403/12

C 07 D 405/12

C 07 D 409/12

C 07 D 417/12

(71) Přihlašovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;

(72) Původce:

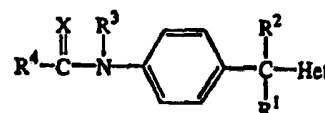
Mabire Dominique, La Saussaye, FR;

Adelinet Christophe Denis, Ivilly, FR;

Csoka Imré Christian, Louviers, FR;

Venet Marc Gaston, Le Mesnil-Esnard, FR;

lékařství.



(I)

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Mimetické anilidy kyseliny retinoové

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučenin obecného vzorce I, jejich N-oxidů, jejich farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí a jejich stereochemicky izomerních forem, kde X znamená O, s nebo NR³; R¹ znamená vodík, hydroxy, C₁₋₆alkyl nebo aryl; R² znamená vodík; případně substituovaný C₁₋₁₂ alkyl; C₃₋₇cykloalkyl; C₂₋₈ alkenyl; aryl; Het¹; nebo R¹ a R² společně mohou tvořit dvojmocnou skupinu vzorce -(CH₂)_n-, kde n je 2, 3, 4, 5 nebo 6; R³ znamená vodík, případně substituovaný C₁₋₆ alkyl, aryl, Het¹; R⁴ znamená vodík; hydroxy; merkpto; C₁₋₆ alkoxy; C₁₋₆ alkylthio; arylloxy; arylthio; Het¹-oxy; Het¹-thio; případně substituovaný C₁₋₁₂ alkyl; případně substituovaný C₂₋₈ alkenyl; případně substituovaný C₂₋₈ alkinyl; případně substituovaný C₃₋₇ cykloalkyl; případně substituovaný C₅₋₇ cykloalkenyl; aryl; Het¹; nebo -Alk-NR³R⁵ (i) nebo -NR³R⁵ (ii), kde Alk znamená C₁₋₆ alkandyl; a R⁵ znamená vodík, C₁₋₆ alkyl, aryl, Het¹, (aryl nebo Het¹)C₁₋₆ alkyl, (aryl nebo Het¹)karbonyl nebo (aryl nebo Het¹)C₁₋₆ alkyloxykarbonyl; aryl znamená případně substituovaný indanyl, indenyl, naftyl, 5, 6, 7, 8 - tetrahydro-2-naftenyl nebo fenyl; Het znamená případně substituovaný nenasycený heterocykl; a Het¹ znamená případně substituovaný monocyklický nebo bicyklický heterocykl. Sloučeniny mají retinoidní mimetickou účinnost. Rovněž se popisuje způsob jejich přípravy, farmaceutické prostředky, které je obsahují a jejich použití v

Mimetické anilidy kyseliny retinoové

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká anilidů, jejich N-oxidů a adičních solí; dále se vynález týká způsobů jejich přípravy a prostředků, které je obsahují. Sloučeniny podle vynálezu jsou silné inhibitory metabolismu kyseliny retinoové a proto je popsáno také jejich použití jako léčiva.

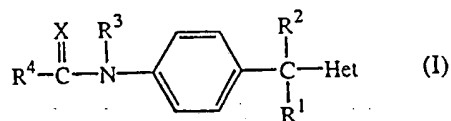
Dosavadní stav techniky

EP-A-0 260 744, uveřejněná 23. března 1988 uvedla ve známost (1H-imidazol-1-ylmethyl) substituované benzimidazoly jako inhibitory tvoření androgenu z C_{21} -steroidů, jako inhibitory biosyntézy tromboxanu A_2 , které mají schopnost také zvýšit vyměšování kyseliny močové. EP-A-0 371 559, uveřejněná 6. června 1990, uvedla ve známost uvedené benzimidazoly a analogické benzotriazoly jako silné supresory plazmové eliminace endogenně nebo exogenně podané retinoové kyseliny.

Retinoová kyselina (RA) je klíčová molekula v regulaci růstu a diferenciace epitelových tkání. Nicméně retinoová kyselina je velmi rychle metabolizována sériemi enzymatických reakcí, které mají za následek její deaktivaci. Inhibice metabolismu retinoové kyseliny vede ke zvýšení hladiny retinoové kyseliny v plazmě a tkáni. Proto sloučeniny s takovýmto inhibičním účinkem, nazývaným také retinoová mimetická aktivita, mají terapeutický a/nebo preventivní potenciál v oblasti dermatologie a onkolgie.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce



a jejich N-oxidů, jejich farmaceuticky přijatelných solí a jejich stereochemicky izomerních forem, kde:

X představuje O, S nebo NR³;

R¹ představuje vodík, hydroxy, C₁₋₆ alkyl nebo aryl;

R² představuje vodík; C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl; C₂₋₈ alkenyl; aryl; Het¹; nebo C₁₋₁₂ alkyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje C₃₋₇ cykloalkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkyloxy, kyano, amino, mono- a di(C₁₋₄ alkyl)amino, mono- nebo di(aryl C₁₋₄ alkyl)amino, di(aryl C₁₋₄ alkyl)aminokarbonyloxy, (C₁₋₄ alkyl)(aryl C₁₋₄ alkyl)amino, mono- nebo di(aryl)amino, (C₁₋₄ alkyl)(di(C₁₋₄ alkyl)amino C₁₋₄ alkyl)amino, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, případně substituovaný C₁₋₄ alkylem, morfolinyl, perhydroazepinyl, karboxyl, C₁₋₄ alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, mono- a di(C₁₋₄ alkyl)aminokarbonyl, aryl, aryloxy a arylthio; nebo

R¹ a R² mohou společně tvořit dvojmocnou skupinu -R¹-R²-, kde -R¹-R²- představuje -(CH₂)_n-, kde n je 2, 3, 4, 5 nebo 6;

R³ představuje vodík, C₁₋₆ alkyl, aryl, Het¹ nebo C₁₋₆ alkyl substituovaný arylem nebo Het¹;

R⁴ představuje vodík; hydroxy; merkaptó; C₁₋₆ alkyloxy; C₁₋₆ alkylthio; aryloxy; arylthio; Het¹-oxy; Het¹-thio; C₁₋₁₂ alkyl, případně substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, merkaptó, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, aryloxy, arylthio, Het¹-oxy, Het¹-thio, C₃₋₇ cykloalkyl, případně substituovaný skupinou, vybranou ze souboru, který zahrnuje hydroxykarbonyl C₁₋₆ alkyl, karboxyl, C₁₋₆ alkyloxykarbonyl, aryl C₁₋₆ alkyloxy, aryl C₁₋₆ alkylthio, aryl, Het¹; C₂₋₈ alkenyl, případně substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty,

vybrané ze souboru, který zahrnuje halo, C_{3-7} cykloalkyl, aryl, Het^1 ; C_{2-8} alkynyl, případně substituovaný halo, C_{3-7} cykloalkylem nebo arylem; C_{3-7} cykloalkyl, případně substituovaný C_{1-6} alkylem nebo arylem; C_{5-7} cykloalkenyl, případně substituovaný C_{1-6} alkylem nebo arylem; aryl; Het^1 ; nebo

-Alk-NR³R⁵ (i) nebo

-NR³R⁵ (ii)

kde Alk představuje C_{1-6} alkandiyl; a

R⁵ představuje vodík, C_{1-6} alkyl, aryl, Het^1 , (aryl nebo Het^1) C_{1-6} alkyl, (aryl nebo Het^1)karbonyl nebo (aryl nebo Het^1) C_{1-6} alkyloxykarbonyl;

aryl představuje indanyl, indenyl, naftyl,

5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyl, fenyl; uvedený indanyl, indenyl, naftyl nebo fenyl může být substituován jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty vybranými nezávisle ze souboru, který zahrnuje hydroxy, halo, nitro, kyano, amino, azido, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkylkarbonylamino, C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, fenyl, fenyloxy, fenyl C_{1-6} alkyloxy, pyridinyl C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxy, formyl, karboxyl a C_{1-6} alkylkarbonyl; nebo dva sousední atomy uhlíku na uvedeném fenylu mohou být substituovány jedním dvojmocným radikálem mající vzorec C_{1-12} alkandiyl nebo polyhalo C_{1-12} alkandiyl;

Het představuje nenasycený heterocykl vybraný ze souboru, který zahrnuje pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, a pyridinyl; přičemž každý z heterocyklů může být substituován amino, merkapto, C_{1-6} alkylem, C_{1-6} alkylthio nebo arylem; a

Het^1 představuje monocyklický heterocykl vybraný ze souboru, který zahrnuje pyrrolidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrahydrofuranlyl, furanyl, thiolanyl, thienyl, dioxolanyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolidinyl, oxazolidinyl, isothiazolidinyl,

thiazolidinyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, morfolinyl a dioxanyl; každý z uvedených monocyklických heterocyklů může být případně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino, halo, aryl, arylkarbonyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl; nebo bicyklický heterocykl, vybraný ze souboru, který zahrnuje indolinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, 2H-1-benzopyranyl, 3,4-dihydro-2H-1-benzopyranyl, benzothiazolyl, isochinolinyl, chinolinyl, 3,4-dihydrochinolinyl, cinnolinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, chromanyl, 1,4-benzodioxinyl, 1,4-benzoxathianyl, benzodioxanyl a benzodioxolanyl; každý z uvedených bicyklických heterocyklů může být případně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino, halo, aryl, arylkarbonyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl;

V předchozích a následujících definicích výraz halo je generický výraz pro fluor, chlor, brom a jod; C_{3-7} cykloalkyl je generický výraz pro cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl; C_{2-8} alkenyl znamená uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jednu dvojnou vazbu a mající 2 až 8 atomů uhlíku, jako je například ethenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 3-hexenyl, 3-heptenyl, 2-oktenyl apod.; C_{1-4} alkyl znamená uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem mající 1 až 4 atomy uhlíku, například methyl, ethyl, propyl, butyl, 1-methylethyl, 2-methylpropyl, 2,2-dimethylethyl apod.; C_{1-6} alkyl znamená C_{1-4} alkyl a jeho vyšší homology mající 5 nebo 6 atomů uhlíku, například pentyl, 2-methylbutyl, hexyl, 2-methylpentyl apod.; C_{1-12} alkyl znamená C_{1-6} alkyl a jeho vyšší homology mající 7 až 12 atomů uhlíku, jako je například heptyl, oktyl, nonyl,

decyl, undecyl, dodecyl, 2-methylhexyl, 3-ethyloktyl apod.; C_{1-12} alkandiyl znamená dvojmocnou nasycenou uhlovodíkovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem a mající 1 až 12 atomů uhlíku, jako je například 1,1-methandiyl, 1,2-ethandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-hexandiyl, 1,2-propandiyl, 2,3-butandiyl, 1,7-heptandiyl, 1,8-oktandiyl, 1,9-nonandiyl, 1,10-dekandiyl, 1,11-undekandiyl, 1,12-dodekandiyl, 1,1,4,4-tetrametyhlbutan-1,4-diyl apod.; polyhalo C_{1-6} alkyl představuje polyhalosubstituovaný C_{1-6} alkyl, zejména C_{1-6} alkyl substituovaný 1 až 6 atomy halogenu, výhodněji difluor- nebo trifluormethyl; polyhalo C_{1-12} alkandiyl znamená polyhalosubstituovaný C_{1-12} alkandiyl, zejména C_{1-12} alkandiyl substituovaný 1 až 12 atomy halogenu; triazolyl zahrnuje 1,2,4-triazolyl a 1,3,4-triazolyl; tetrazolyl zahrnuje 1H-tetrazolyl a 2H-tetrazolyl; benzodioxanyl zahrnuje 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl.

Nenasycená heteroararylová skupina představovaná Het může být připojena ke zbytku molekuly vzorce I prostřednictvím některého uhlíkového atomu nebo heteroatomu, jak je vhodné. Tak například když je heteroararylová skupina imidazolyl, může být 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl a 5-imidazolyl; je-li triazolyl, může být 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, 1,3,4-triazol-1-yl a 1,3,4-triazol-2-yl.

Výše zmíněné farmaceuticky akceptovatelné adiční soli zahrnují terapeuticky aktivní netoxické zásadité a kyselé adiční soli, které jsou sloučeniny obecného vzorce I schopny tvořit. Kyselé adiční soli sloučeniny obecného vzorce I, která se ve své volné formě vyskytuje jako zásada, mohou být získány zpracováním uvedené zásadité formy vhodnou kyselinou, jako například anorganickou kyselinou, například halogenovodíkovou kyselinou, například chlorovodíkovou nebo

bromovodíkovou, kyselinou sírovou, dusičnou, fosforečnou a podobnými kyselinami; nebo organickou kyselinou, jako například octovou, hydroxyoctovou, propionovou, mléčnou, pyrohroznovou, šťavelovou, malonovou, jantarovou, maleinovou, fumarovou, jablečnou, vinnou, citronovou, methansulfonovou, ethansulfonovou, benzensulfonovou, p-toluensulfonovou, cyklamovou, salicylovou, p-aminosalicylovou, pamoovou a podobnými kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují acidický proton, mohou být převedeny na jejich terapeuticky aktivní netoxické zásadité, tj. kovové nebo aminové, adiční soli zpracováním s vhodnými organickými nebo anorganickými bázemi. Vhodné zásadité soli zahrnují například amonné soli, soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, například soli litné, sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a podobné, soli s organickými bázemi, například s benzathinem, N-methyl-D-glukaminem, hydrabaminové soli a soli s aminokyselinami, jako je například arginin, lysin a podobně.

Naopak mohou být uvedené soli převedeny na volné formy zpracováním s vhodnou zásadou nebo kyselinou.

Termín adiční sůl jak se používá výše zahrnuje také solváty, které jsou sloučeniny vzorce I jakož i jejich soli schopné tvořit. Tyto solváty jsou například hydráty, alkoholáty a podobně.

N-oxidové formy sloučenin obecného vzorce I zahrnují takové sloučeniny obecného vzorce I, kde je jeden nebo více atomů dusíku oxidováno na tak zvaný N-oxid.

Termín "stereochemicky izomerní forma" zde definuje všechny izomerní formy, ve kterých se mohou sloučeniny podle vynálezu vyskytovat. Není-li uvedeno či naznačeno jinak, chemický

název označuje směs, zejména racemickou směs, všech možných izomerních forem, tyto směsi obsahují všechny diastereomery a enantiomery základní molekulární struktury. Obecný vzorec I zahrnuje stereochemicky izomerní formy sloučenin obecného vzorce I a směsi těchto forem.

Některé ze sloučenin obecného vzorce I a některé meziprodukty uvedené dále mají alespoň jedno stereogenní centrum ve své struktuře. Toto stereogenní centrum může být přítomno v konfiguraci R a S, přičemž uvedené označení R a S se používá v souladu s pravidly popsány v Pure Appl. Chem., 1976, 45, 11-30.

Některé ze sloučenin obecného vzorce I mohou existovat také v jejich tautomerních formách. Tyto formy, ačkoliv nejsou explicitně označeny ve výše uvedeném vzorci spadají rovněž do rozsahu předkládaného vynálezu. Zejména sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je vodík mohou existovat v jejich příslušné tautomerní formě.

Termín sloučeniny obecného vzorce I, jak se zde používá zahrnuje také N-oxidy, farmaceuticky akceptovatelné adiční soli a všechny stereoizomerní formy.

Pokud není uvedeno jinak mají R^1 až R^4 a Het význam uvedený v obecném vzorci I.

Zvláštní skupina sloučenin zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I, kde

- (a) X představuje O, S, NH nebo N(aryl); zejména X je O nebo S;
- (b) R^1 představuje vodík, hydroxy nebo C_{1-6} alkyl;
- (c) R^2 představuje vodík; C_{1-12} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl; C_{2-8} alkenyl; aryl; Het¹; nebo C_{1-12} alkyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje hydroxy, C_{1-4} alkoxy, kyano, mono-

- a di(C₁₋₄ alkyl)amino, mono- nebo di(aryl C₁₋₄ alkyl)amino, di(aryl C₁₋₄ alkyl)aminokarbonyloxy, (C₁₋₄ alkyl)(aryl C₁₋₄ alkyl)amino, (C₁₋₄ alkyl)(di(C₁₋₄ alkyl)amino C₁₋₄ alkyl)amino, piperidinyl, piperazinyl, případně substituovaný C₁₋₄ alkylem, morfolinyl, C₁₋₄ alkoxykarbonyl, aryl, aryloxy a arylthio; nebo
- R¹ a R² mohou společně tvořit dvojmocnou skupinu -R¹-R²-, kde -R¹-R²- představuje -(CH₂)_n-, kde n je 2;
- (d) R³ představuje vodík nebo C₁₋₆ alkyl; zejména R³ je vodík;
- (e) R⁴ představuje vodík; C₁₋₆ alkyloxy; aryloxy; C₁₋₁₂ alkyl, případně substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, C₁₋₆ alkyloxy, C₁₋₆ alkylthio, aryloxy, arylthio, Het¹-thio, C₃₋₇ cykloalkyl, případně substituovaný skupinou, vybranou ze souboru, který zahrnuje hydroxykarbonyl C₁₋₆ alkyl, karboxyl, C₁₋₆ alkyloxykarbonyl, aryl, aryl C₁₋₆ alkylthio, aryl, Het¹, C₂₋₈ alkenyl, případně substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty, vybrané ze souboru, který zahrnuje halo, C₃₋₇ cykloalkyl, aryl, Het¹; C₂₋₈ alkinyl, případně substituovaný arylem; C₃₋₇ cykloalkyl, případně substituovaný C₁₋₆ alkylem nebo arylem; C₅₋₇ cykloalkenyl; aryl; Het¹; nebo
- Alk-NR³R⁵ (i) nebo
- NR³R⁵ (ii)
- kde Alk představuje C₁₋₆ alkandiyl; a
- R⁵ představuje vodík, C₁₋₆ alkyl, aryl, Het¹, aryl C₁₋₆ alkyl, arylkarbonyl nebo aryl C₁₋₆ alkyloxykarbonyl;

Aryl představuje výhodně indenyl, naftyl, 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyl, fenyl; uvedený indenyl, naftyl nebo fenyl může být substituován jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty vybranými nezávisle ze souboru, který zahrnuje hydroxy, halo, nitro, amino, azido, C₁₋₆ alkylkarbonylamino, C₁₋₆ alkyl, polyhalo C₁₋₆ alkyl, fenyl,

fenyl C_{1-6} alkyloxy.

Het představuje výhodně imidazolyl, triazolyl a pyridinyl; přičemž každý z heterocyklů může být substituován C_{1-6} alkylem, zejména Het je 1H-imidazolyl nebo 1,2,4-triazol-1-yl.

Het¹ představuje výhodně pyrrolyl, furanyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, morfolinyl a dioxanyl; každý z uvedených monocyklických heterocyklů může být případně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino, halo, aryl, arylkarbonyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl; nebo indolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, 2H-1-benzopyranyl, 3,4-dihydro-2H-1-benzopyranyl, benzothiazolyl, isochinolinyl, chinolinyl, chinoxaliny, 1,4-benzodioxinyl, benzodioxanyl a benzodioxolanyl; každý z uvedených bicyklických heterocyklů může být případně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino, halo, aryl, arylkarbonyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl;

Zvláštní sloučeniny jsou ty sloučeniny vzorce I, kde R^2 je C_{1-12} alkyl, případně substituovaný mono- a di(C_{1-4} alky)amino, zejména kde R^2 je 3-pentyl, 2-propyl, 2-(dimethylamino)ethyl nebo 2-(diethylamino)ethyl.

Další zvláštní sloučeniny jsou ty sloučeniny vzorce I, kde R^4 je C_{1-12} alkyl, případně substituovaný jedním dvěma nebo třemi substituenty vybranými nezávisle ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylthio, aryloxy, arylthio, Het¹-thio, C_{3-7} cykloalkyl, případně substituovaný skupinou, vybranou ze souboru, který zahrnuje hydroxykarbonyl C_{1-6} alkyl, karboxyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, aryl C_{1-6} alkylthio, aryl, Het¹; nebo skupina vzorce ii.

Výhodné sloučeniny jsou ty sloučeniny vzorce I, kde R^3 je vodík; X je O a R^4 je aryl nebo C_{1-12} alkyl, případně substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylthio, aryloxy, arylthio, Het^1 -thio, C_{3-7} cykloalkyl, případně substituovaný skupinou, vybranou ze souboru, který zahrnuje hydroxykarbonyl C_{1-6} alkyl, karboxyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, aryl C_{1-6} alkylthio, aryl, Het^1 ; nebo skupina vzorce ii.

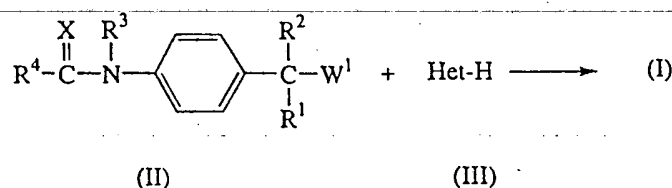
Další výhodné sloučeniny jsou ty sloučeniny vzorce I, kde R^3 je vodík, X je S a R^4 je skupina vzorce ii.

Výhodnější jsou ty sloučeniny vzorce I, kde X je O; Het je 1,2,4-triazol-1-yl; R^1 a R^3 jsou vodík; R^2 je C_{1-6} alkyl, případně substituovaný dialkylamino; a R^4 je C_{1-4} alkyl, případně substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylthio, aryloxy, arylthio, Het^1 -thio, C_{3-7} cykloalkyl, případně substituovaný skupinou, vybranou ze souboru, který zahrnuje hydroxykarbonyl C_{1-6} alkyl, karboxyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, aryl C_{1-6} alkylthio, aryl nebo Het^1 .

Nejvýhodnější jsou

4-chlor-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]fenyl]- α -hydroxybenzacetamid; jeho N-oxidy, jeho farmaceuticky akceptovatelné adiční soli a jeho stereoizomerní formy.

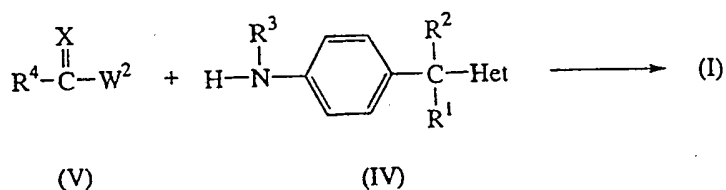
Obecně se sloučeniny obecného vzorce I mohou připravit reakcí meziprojektu obecného vzorce II, kde W^1 je vhodná odštěpující se skupina, například halogen, hydroxy nebo alkylsulfonyloxylová skupina, s meziprojektem vzorce III nebo jeho funkčním derivátem. Například funkční derivát imidazolu může být 1,1'-karbonyldiimidazol.



Uvedená reakce se může provést v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například acetonitril, dichlormethan nebo tetrahydrofuran, v přítomnosti vhodné báze, jako je například uhličitán draselný. V případě, kdy W^1 je hydroxyskupina, může být výhodné provést shora uvedenou reakci v přítomnosti trifenylyfosfinu a diethylazodikarboxylátu nebo funkčního derivátu kterékoli z uvedených reakčních složek nebo v přítomnosti 1-hydroxy-1H-benzotriazolu a dicyklohexylkarbodiimidu.

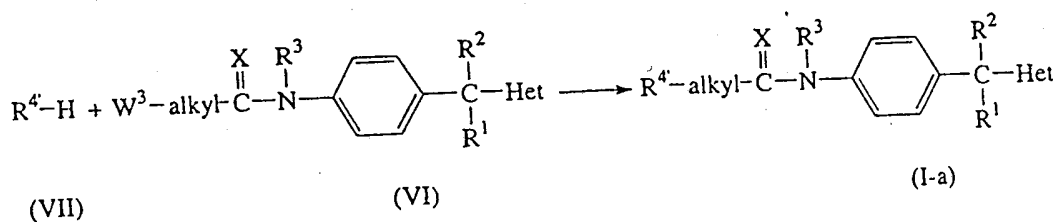
V této a následujících přípravách se reakční produkty mohou izolovat z reakčního prostředí a je-li to nezbytné, dále se čistí podle metodologií obecně známých ve stavu techniky, jako je například extrakce, krystalizace, destilace, trituration a chromatografie.

Alternativně se sloučeniny obecného vzorce I mohou připravit N-alkylací meziprojektu obecného vzorce IV s meziprojektu obecného vzorce V, kde W^2 je vhodná odštěpující se skupina, jako například hydroxy, fenoxi nebo halogen, v rozpouštědle, které je inertní pro reakci, jako je například voda, N,N-dimethylformamid, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chloroform, N,N-dimethylacetamid, 2-propanon, benzen nebo podobně a případně v přítomnosti vhodné báze, jako je například triethylamin, pyridin nebo uhličitán sodný.

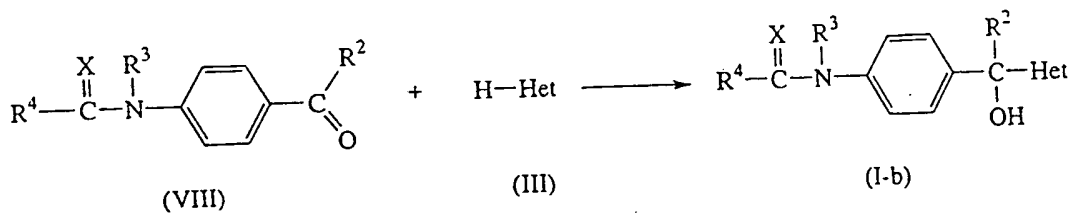


Rovněž se mohou použít funkční deriváty meziproductů obecného vzorce V, jako například anhydrid, například anhydrid kyseliny glutarové, dihydro-2H-pyran-2,6(3H)-dion, anhydrid kyseliny octové; kyanát; thiokyanát; a isokyanát nebo isothiokyanát. V některých případech může být výhodné přidat do reakčního prostředí kyselinu, jako například se může použít kyselina octová společně s kyanátem.

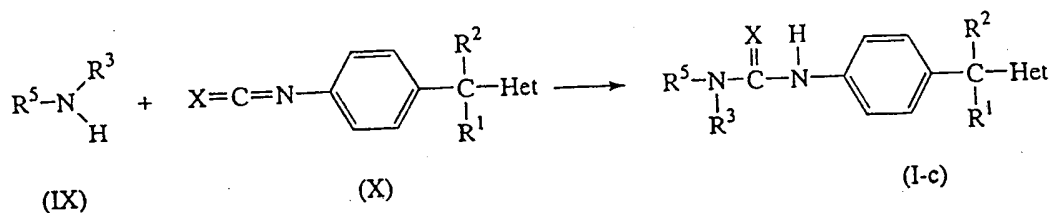
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 je Het^1 C_{1-12} alkyl nebo skupina vzorce i, kde uvedená skupina R^4 je představována $R^{4'}$ a uvedené sloučeniny jsou představovány vzorcem I-a se mohou připravit reakcí meziproductu VI, kde W^3 je vhodná odštěpující se skupina, jako je například halogen, s meziproductem vzorce $R^{4'}\text{-H}$ (VII) v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například acetonitril a v přítomnosti vhodné báze, jako je například uhličitán draselný.



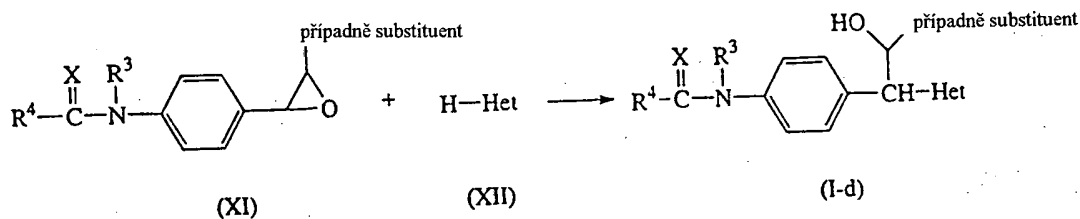
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 je hydroxy, kde uvedené sloučeniny jsou představovány vzorcem I-b se mohou připravit reakcí meziproductu obecného vzorce VII s Het-H (III) nebo jeho funkčním derivátem v přítomnosti vhodného reakčního činidla, jako je například n-butyllithium, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například tetrahydrofuran a diethylether, případně v přítomnosti chlortriethylsilanu.



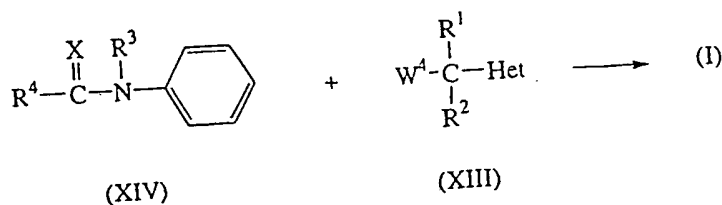
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^3 je vodík a R^4 je vázán dusíkovým atomem ke zbytku molekuly, kde uvedené sloučeniny jsou představovány obecným vzorcem I-c se mohou připravit reakcí primárního nebo sekundárního aminu obecného vzorce VIII s meziproduktem obecného vzorce IX v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, například v acetonitrilu.



Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je případně substituovaný hydroxymethyl, které jsou představovány obecným vzorcem I-d se mohou připravit reakcí meziprojektu vzorce obecného XI s Het-H (XII) nebo jeho funkčním derivátem v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, například v N,N-dimethylformamidu.

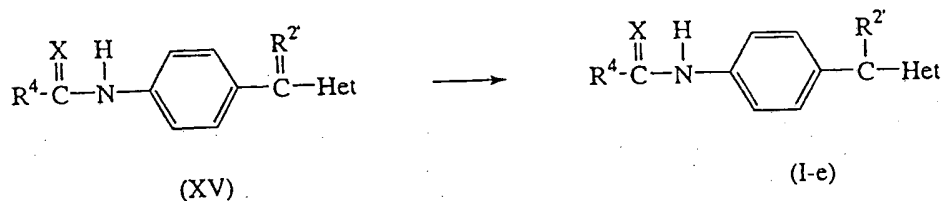


Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou připravit reakcí meziprojektu obecného vzorce XIII, kde W^4 je vhodná odštěpující se skupina, jako je například hydroxy, s meziproduktem obecného vzorce XIV ve vhodném rozpouštědle, jako je například kyselina octová, v přítomnosti kyseliny, jako je například koncentrovaná kyselina sírová.

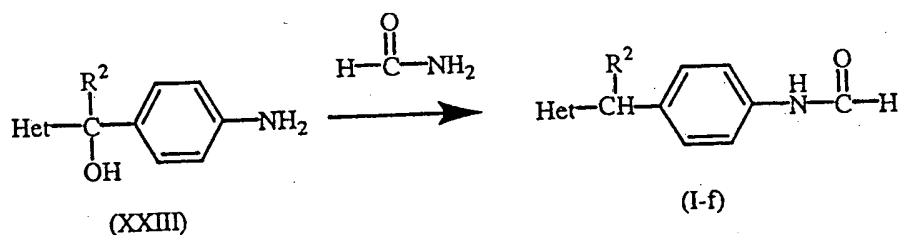


Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je C_{1-4} alkyloxy C_{1-12} alkyl se mohou připravit reakcí meziprojektu odpovídajícího sloučenině obecného vzorce I, kde R^2 je LG- C_{1-12} alkyl, kde LG je vhodná odštěpující se skupina, jako je například alkylsulfonyloxylová skupina, s C_{1-4} $alkylO^-M^+$, kde M^+ je vhodný kovový ion, například Na^+ , ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^2 je případně substituovaný C_{1-12} alkyl, kde uvedené R^2 je představováno $R^{2'}$ a uvedené sloučeniny jsou představovány obecným vzorcem I-e se mohou připravit redukcí meziprojektu obecného vzorce XV za použití vhodného redukčního činidla, jako je například borohydrid sodný, ve vhodném rozpouštědle, jako je methanol.



Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 , R^3 a R^4 jsou vodík, kde uvedené sloučeniny jsou představovány obecným vzorcem I-f se mohou připravit reakcí meziprojektu obecného vzorce XXIII s formamidem v přítomnosti kyseliny, jako je například kyselina octová.



Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také převést na jiné sloučeniny podle známých postupů přeměn funkčních skupin.

Například sloučenina obecného vzorce I, kde R^3 je vodík se může převést na sloučeninu obecného vzorce I, kde R^3 je jiná

skupina než vodík, za použití technik, známých ve stavu techniky.

Sloučeniny obecného vzorce I, obsahující alifatickou dvojnou vazbu se mohou převést na sloučeniny obecného vzorce I, kde alifatická dvojná vazba se redukuje na jednoduchou vazbu za použití hydrogenačních technik známých ve stavu techniky, jako je například reakce s vodíkem v methanolu v přítomnosti palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující karboxylovou skupinu se mohou esterifikovat za použití esterifikačních technik známých ve stavu techniky. Opačně, sloučeniny obecného vzorce I obsahující ester se mohou hydrolyzovat na sloučeniny obecného vzorce I obsahující odpovídající karboxylovou část.

Rovněž sloučeniny obecného vzorce I obsahující C_{1-6} alkoxykarbonylový substituent se mohou převést na sloučeniny obecného vzorce I, kde uvedený substituent se redukuje na hydroxymethyl za použití například lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu; a je-li to žádoucí, uvedený hydroxymethylový substituent se může dále převést na formylovou skupinu. Uvedený C_{1-6} alkyloxykarbonyl může být zcela odstraněn. Analogicky, další části, které slouží pro účely ochranné skupiny, například fenylmethyl, mohou být také odstraněny za použití technik známých ve stavu techniky.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 je hydroxy mohou být převedeny na sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 je vodík, za použití vhodného reakčního činidla, jako je chlorid cínatý.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R^4 je fenoxyskupina mohou být převedeny na deriváty urey za použití známých nahrazovacích technik. Například se může použít primární nebo sekundární amin, případně v přítomnosti dimethylaminopyridinu a báze

jako je triethylamin a jako rozpouštědlo se může použít 1,4-dioxan.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde X je O se mohou převést na sloučeniny obecného vzorce I, kde X je S za použití technik známých ve stavu techniky, jako je například použití sulfidu fosforečného v pyridinu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být také převedeny na příslušnou N-oxidovou formu následujícím známým postupem pro přeměnu trojvazného dusíku na jeho oxidovou formu. Uvedená N-oxidační reakce se obecně může provádět reakcí výchozího materiálu obecného vzorce I s 3-fenyl-2-(fenylsulfonyl)-oxaziridinem nebo vhodným organickým nebo anorganickým peroxidem. Vhodné anorganické peroxidy zahrnují například peroxid vodíku, peroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, například peroxid sodný, peroxid draselný; vhodné organické peroxidy mohou zahrnovat peroxykyseliny jako například kyselinu benzenperoxokarbonovou nebo halogenem substituovanou kyselinu benzenperoxokarbonovou, například kyselinu 3-chlorbenzenperoxokarbonovou, peroxoalkanové kyseliny, například kyselinu peroxxoctovou, alkylhydroperoxidy, například terc.butyl hydroperoxid. Vhodnými rozpouštědly jsou například voda, nízké alkanoly, například ethanol a podobně, uhlovodíky, například toluen, ketony, například 2-butanon, halogenované uhlovodíky, například dichlormethan a směsi těchto rozpouštědel.

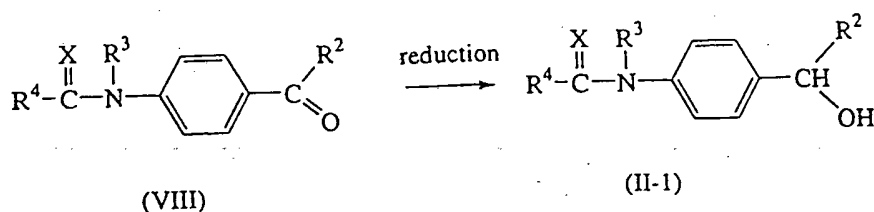
Některé ze sloučenin obecného vzorce I a některé z meziproduktů podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat asymetrický atom uhlíku. Stereochemické izomery uvedených sloučenin a meziproduktů v čisté formě mohou být získány aplikací postupů, které jsou v oboru známé. Diastereomery mohou být například separovány pomocí fyzikálních metod, jako například selektivní krystalizací nebo chromatografickými technikami, například protiproudým rozdělováním, kapalinovou

chromatografií a podobnými metodami. Enantiomery mohou být získány z racemických směsí především konverzí uvedených racemických směsí štěpením pomocí vhodného činidla, jako například chirálních kyselin, na směsi diastereomerních solí nebo sloučenin; a následnou separací uvedených směsí diastereomerních solí nebo sloučenin, například selektivní krystalizací nebo chromatografickými technikami, například kapalinovou chromatografií a podobnými metodami; a nakonec převedením uvedených diastereomerních solí nebo sloučenin na příslušné enantiomery. Čisté stereoizomerní formy mohou být také získány z čistých stereochemicky izomerních forem vhodných meziproductů a výchozích materiálů, za předpokladů, že probíhající reakce se dějí stereospecificky.

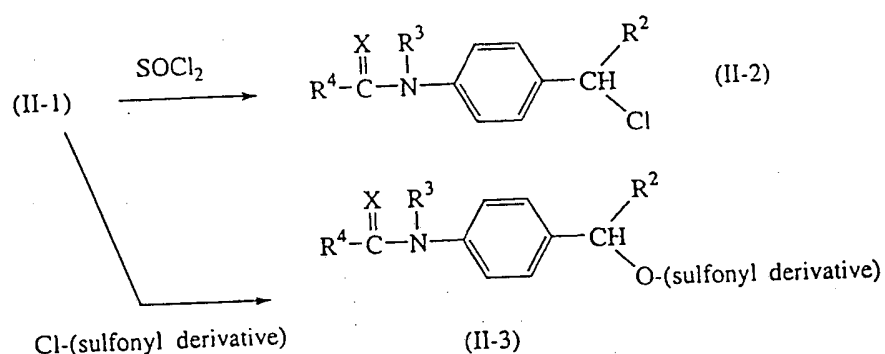
Alternativní způsob separace enantiomerních forem sloučenin vzorce I a meziproductů zahrnuje kapalinovou chromatografii, zejména kapalinovou chromatografii za použití stacionární fáze, například kolony Chiracel AD.

Některé z meziproductů a výchozích materiálů jsou známé sloučeniny, komerčně dostupné nebo připravitelné známými postupy.

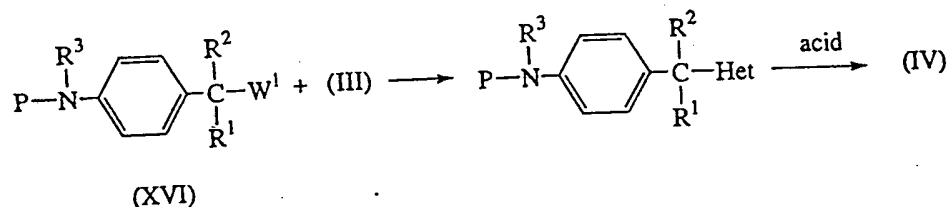
Zejména se meziproducty obecného vzorce II, kde R^1 je vodík a W^1 je hydroxy, kde uvedené meziproducty jsou představovány obecným vzorcem II-1 mohou připravit redukcí ketonu obecného vzorce VIII. Redukce se může provést v přítomnosti vhodného redukčního činidla ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, například borohydridu sodného v methanolu nebo lithiualuminiiumhydridu v tetrahydrofuranu a vodě.



V některých případech může být výhodné nahradit hydroxyskupinu v meziproduktech obecného vzorce II-1 jinou odštěpující se skupinou, například atomem halogenu nebo sulfonylovým derivátem, například p-toluensulfonyloxyskupinou nebo alkylsulfonyloxyskupinou, za vzniku meziproduktů obecného vzorce II-2 a II-3. Uvedená reakce se může provést v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, například v chloroformu, v přítomnosti vhodného reakčního činidla, například thionylchloridu nebo metylsulfonylchloridu.

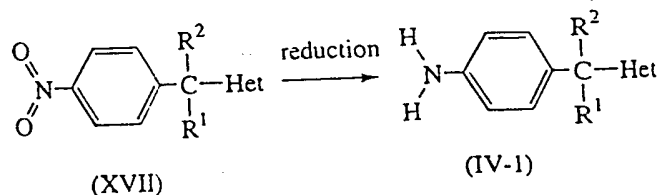


Meziprodukty obecného vzorce IV se mohou připravit reakcí meziproduktu obecného vzorce XVI, kde P je chránicí skupina, například C_{1-4} alkylkarbonyl, benzoyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl, s meziproduktem obecného vzorce III a následnou reakcí takto vzniklého madiového derivátu s kyselinou, jako je například kyselina chlorovodíková. Příprava meziproduktového amidového derivátu se může provést za použití stejného postupu, který byl použit sloučenin vzorce I vycházejíce z meziproduktu obecného vzorce II a III.

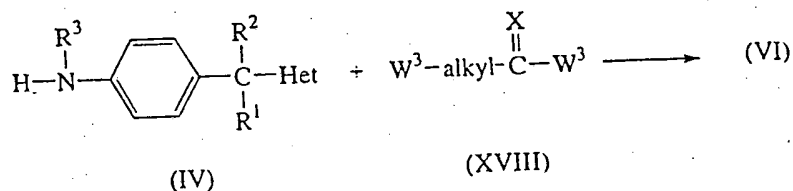


Meziprodukty obecného vzorce IV, kde R^3 je vodík, kde uvedené meziprodukty jsou představovány obecným vzorcem IV-1 se mohou

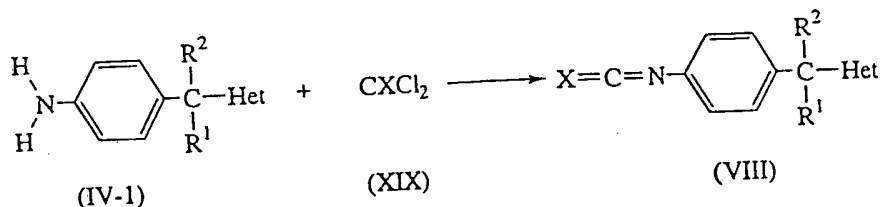
připravit redukcí nitroderivátu obecného vzorce XVII. Uvedená redukce se může provést v přítomnosti vhodného redukčního činidla, jako je například vodík, ve vhodném rozpouštědle, jako je například methanol a v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například Raney nikl.



Meziprodukty obecného vzorce VI se mohou připravit další reakcí meziproduktu obecného vzorce IV s meziproduktem obecného vzorce XVIII, kde W^3 je vhodná odštěpující se skupina, jako je například halogen, ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, například v dichlormethanu a v přítomnosti báze, jako je například uhličitan sodný.

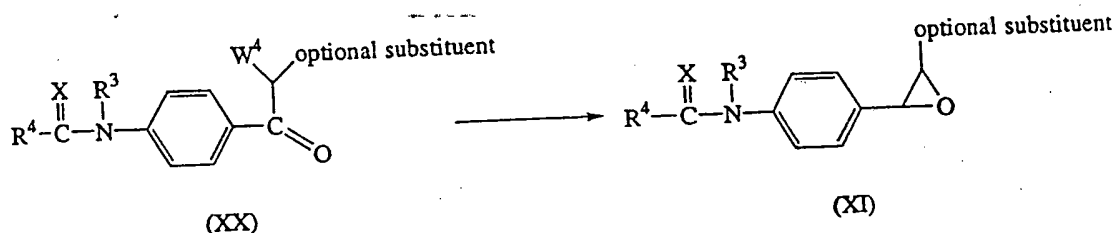


Meziprodukty obecného vzorce X se mohou připravit reakcí meziproduktu obecného vzorce IV-1 s činidlem obecného vzorce XIX v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, například v dichlormethanu a v přítomnosti vhodné báze, jako je například hydroxid sodný.

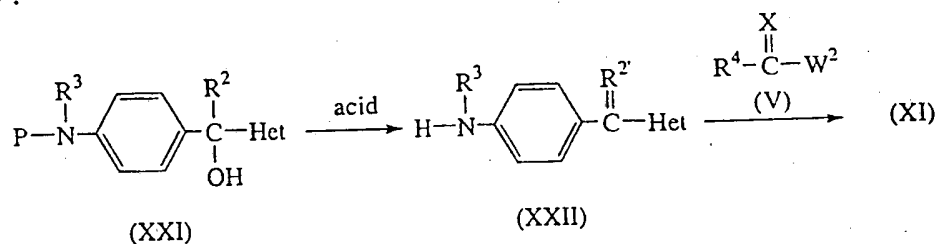


Meziprodukty obecného vzorce XI se mohou připravit reduktivní intramolekulární reakcí meziproduktu obecného vzorce XX, kde

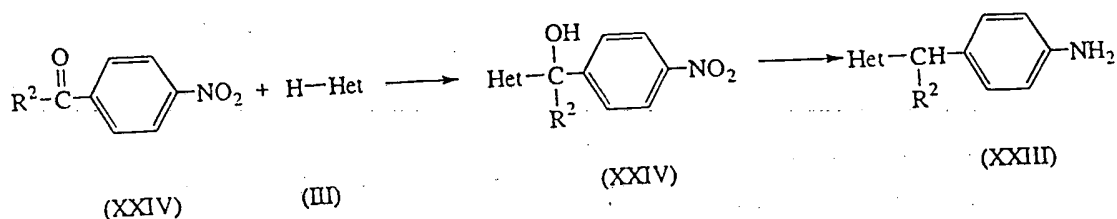
W^4 je vhodná odštěpující se skupina, jako je například halogen, v přítomnosti vhodného reakčního činidla, například borohydrid sodný, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, například v methanolu a v přítomnosti vhodné báze, jako je například hydroxid sodný.



Meziprodukty obecného vzorce XI se mohou připravit nejprve dehydratací a deprotekcí meziprojektu obecného vzorce XXI, kde P je chránící skupina, jako je například C_{1-4} alkylkarbonyl, benzoyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl za použití vhodného reakčního činidla, jak je například kyselina, například kyselina chlorovodíková, za vzniku meziprojektu obecného vzorce XXII. Následně může uvedený meziprodukt obecného vzorce XXII dále reagovat s meziprojektu vzorce V stejným způsobem jak je popsáno v reakci mezi meziprojektu IV a V.



Meziprodukty obecného vzorce XXIII se mohou připravit nejprve reakcí meziprojektu obecného vzorce XXIV s Het-H (III) nebo jeho funkčním derivátem v přítomnosti vhodné reakční složky, jako je například n-butyllithium v rozpouštědle, které je inertní pro reakci, jako tetrahydrofuran a diethylether a případně v přítomnosti chlortriethylsilanu. Takto vzniklý derivát vzorce XXV se potom může redukovat za použití 15% roztoku $TiCl_3$ ve vodě jako redukčním činidlem v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran.



Sloučeniny obecného vzorce I potlačují plazmovou eliminaci retinoidů, například kyseliny trans-retinoové, 13-cis retinoové a jejich derivátů, což vede ke zvýšenému zadržení koncentrací retinoové kyseliny v plazmě a tkáni a ke zlepšené regulaci diferenciaci a růstu různých typů buněk. Tento účinek sloučenin podle předkládaného vynálezu se také nazývá retinoová mimetická aktivita, protože podávání sloučeniny vzorce I má za následek týž účinek jako podávání retinoidů. Sloučeniny podle vynálezu jako takové mohou být použity k regulaci rychlosti růstu a diferenciaci normálních, preneoplastických a neoplastických buněk, ať jsou již epiteliální nebo mezenchymální; ať jsou původu ektodermálního, endodermálního nebo mezodermálního.

Schopnost zpomalení metabolismu kyseliny retinoové může být dokázána různými experimenty *in vitro* a *in vivo*. V příkladu C.1 je popsán konkrétní *in vitro* postup a testy inhibiční aktivity sloučenin obecného vzorce I na metabolismus retinoové kyseliny v lidských buňkách rakoviny prsu. Sloučeniny podle předloženého vynálezu byly také účinné při potlačování indukovaných efektů vaginální keratinizace myši s vyjmutými vaječníky, jak je popsáno v příkladu C.2.

Navíc sloučeniny obecného vzorce I vykazují malé nebo žádné endokrinologické vedlejší účinky a mají dobrou orální použitelnost.

Z hlediska výše uvedených farmakologických vlastností, zejména jejich retinoové mimetické aktivity jsou uvedené sloučeniny použitelné k léčení a/nebo prevenci chorob charakterizovaných

abnormální proliferací a/nebo abnormální diferenciací buněk, zejména buněk, jejichž růst a diferenciaci jsou citlivé na účinek retinoidů. Tyto choroby se nacházejí v oblasti onkologie, například rakovina hlavy nebo krku, rakovina plic, rakovina prsu, rakovina děložního čípku, rakovina gastrointestinálního traktu, rakovina kůže, rakovina močového měchýře a rakovina prostaty a podobné choroby; a v oblasti dermatologie, například keratinizačních chorob jako je růžovka, akné, psoriáza, těžká psoriáza, destičková ichtióza, plantární bradavice, mozolnatost, acanthosis nigricans, lišej plochý, moluskum, melasma, korneální epitelieální abraze, mapovitý jazyk, Fox-Fordyceova nemoc, kožní metastatické melanomy a keloidy, epidemolytická hyperkeratóza, Daryerova nemoc, pityriasis rubra pilaris, vrozená ichtiozitická erythroderma, hyperkeratosis palmaris et plantaris, melasma, hyperpigmentace a podobné nemoci.

Dále jsou sloučeniny obecného vzorce I použitelné pro potlačování metabolismu exogenně podávaného a endogenně vytvářeného $1\alpha,25$ -dihydroxy vitaminu D_3 (calcitriol). Inhibiční aktivita sloučenin obecného vzorce I na metabolickou degradaci calcitriolu může být dokázána měřením vlivu uvedených sloučenin na degradaci calcitriolu v lidských keratinocytech předkožky, prasečích ledvinových buňkách a lidských buňkách hepatomu. Z hlediska jejich inhibičního účinku na metabolismus calcitriolu mohou být sloučeniny vzorce I použity při léčení stavů nedostatku vitaminu D. "Klasická" aplikace sloučenin vitaminu D leží v oblasti nemocí metabolismu kostí. Byl také popsán vliv calcitriolu na účinek a/nebo produkci interleukinů. Dále se calcitriol používá při léčení nemocí charakteristických abnormální proliferací a/nebo diferenciací buněk, zejména keratinizačních chorob jako například výše popsaných (Bouillon a kol., Endocrine Reviews, 1995, 16, 200-257).

Z hlediska výše popsaného použití sloučenin obecného vzorce

I je zřejmé, že předkládaný vynález poskytuje léčení teplokrevných živočichů trpících nemocemi, které jsou charakteristické abnormální proliferací a/nebo abnormální diferenciací normálních, preneoplastických a neoplastických buněk, ať již jsou epiteliální nebo mezenchymální; ať jsou původu ektodermálního, endodermálního nebo mezodermálního. Uvedený způsob zahrnuje systémové nebo lokální podávání retinomimetického množství sloučeniny obecného vzorce I účinného pro léčení uvedených nemocí, zejména keratinizačních nemocí jako například psoriázy, případně v přítomnosti účinného množství kyseliny retinoové, jejích derivátů nebo stereochemicky izomerních forem. Předložený vynález se dále týká způsobu léčení pacientů trpících patologickým stavem, který lze případně ovlivnit podáváním calcitriolu nebo jeho prekurzoru, zejména keratinizačních nemocí jako psoriázy, kterýžto způsob spočívá v podávání pacientovi (a) účinného množství calcitriolu nebo jeho prekurzoru a (b) účinného množství sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být konvenčně použity v kombinaci s chemoterapeutickými činidly, zejména s neoplastickými činidly, jako je například daunorubicin, doxorubicin, vincristin, vinblastin, etoposid, taxol, taxoter, dactinomycin, mitoxantron, mitomycin, trimetrexat a pod. Kombinace může být podávána odděleně, souběžně, současně nebo za sebou nebo může být také kombinace ve formě farmaceutického produktu zahrnujícího (a) sloučeninu obecného vzorce I a (b) chemoterapeutické činidlo, jako kombinovaný preparát pro současně, odděleně nebo sekvenční použití v terapeutické nebo profylaktické léčbě teplokrevných živočichů trpících chorobami charakterizovanými abnormální proliferací a/nebo abnormální diferenciací buněk. Takové produkty mohou zahrnovat soupravu zahrnující zásobník obsahující farmaceutický prostředek se sloučeninou vzorce I a další zásobník obsahující farmaceutický prostředek.

s chemoterapeutickým činidlem. Produkt s oddělenými prostředky dvou aktivní složek má výhodu v tom, že vhodné množství každé složky a doba a sekvence podání mohou být vybrány pacientem. Předkládaný vynález se dále týká způsobu léčení pacienta trpícího chorobami charakterizovanými abnormální proliferací a/nebo abnormální diferenciací buněk, kde uvedený způsob zahrnuje podání pacientovi (a) účinného množství sloučeniny obecného vzorce I a (b) účinného množství chemoterapeutického činidla.

Předkládaný vynález se dále týká sloučenin obecného vzorce I definovaných výše pro použití v lékařství, zejména pro použití pro výrobu léku pro léčení onkologických nemocí a keratinizačních nemocí. Předkládaný vynález se dále týká sloučenin obecného vzorce I definovaných výše v kombinaci s retinoovou kyselinou, jejich derivátů nebo stereochemicky izomerních forem nebo v kombinaci s calcitriolem nebo jeho prekurzorem nebo chemoterapeutickým činidlem, zejména antineoplastickým činidlem pro použití v lékařství.

Pro účely podávání jsou sloučeniny podle vynálezu formovány do různých farmaceutických forem. Jako vhodné prostředky mohou být uvedeny všechny prostředky obvykle používané pro systematické nebo topické podávání léčiv. Pro přípravu farmaceutických prostředků podle předkládaného vynálezu je retinoimeticky účinné množství určité sloučeniny, případně ve formě adiční soli, jako aktivní složka, kombinováno v dokonalé směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, kde nosič může mít mnoho forem v závislosti na formě přípravku požadovaném pro podání. Tyto farmaceutické prostředky jsou výhodně v jednotkové dávkové formě vhodné pro orální, rektální, perkutánní nebo parenterální podání. Například, při přípravě prostředků v orální dávkové formě může být použito jakékoliv z obvyklých farmaceutických medií, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy a podobně v případě orálních tekutých přípravků jako jsou suspenze, sirupy,

elixíry a roztoky; nebo pevných nosičů jako jsou škroby, cukry, kaolin, lubrikans, pojiva, dezintegrující činidla a podobně v případě prášků, pilulek, kapslí a tablet. Vzhledem ke snadnému podávání, představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální dávkovou jednotkovou formu, která je v případě pevných farmaceutických nosičů obvykle použita. Pro parenterální prostředky bude nosič obvykle zahrnovat sterilní vodu, alespoň z větší části, ačkoliv mohou být zahrnuty i jiné přísady, například pro dosažení rozpustnosti. Mohou být připraveny například injikovatelne roztoky, ve kterých nosič zahrnuje fyziologický roztok, roztok glukózy, nebo směs fyziologického roztoku a roztoku glukózy. V prostředcích vhodných pro perkutánní podání nosič volitelně obsahuje penetraci zvyšující činidlo a/nebo vhodné zvlhčující činidlo, případně v kombinaci s vhodnými přísadami jakéhokoliv charakteru v malých podílech, kde tyto přísady nezpůsobují významné poškození kůže. Uvedené přísady mohou usnadňovat podání na kůži a/nebo mohou být užitečné pro přípravu požadovaných prostředků. Tyto prostředky mohou být podávány mnoha způsoby, například jako transdermální náplasti, jako "spot-on", jako masti. Kyselé adiční soli obecného vzorce I jsou v důsledku své zvýšené rozpustnosti ve vodě vhodnější než odpovídající bázeická forma a jsou mnohem výhodnější k přípravě vodných prostředků.

Jako vhodné prostředky pro lokální aplikace je možné uvést všechny prostředky obvykle používané pro lokálně podávaná léčiva, například krémy, gely, obvazy, šampóny, tinktury, pasty, mazání, masti, prášky a podobně. Uvedené prostředky se mohou aplikovat v aerosolu, například s propelentem jako je dusík, oxid uhličitý, freon nebo bez propelentu, například pumpičkovým sprejem, jako kapky vody nebo jako polotuhé látky, například zahuštěná kompozice, která může být aplikována jako tampón. Pro některé kompozice je možno vhodně použít polotuhé kompozice jako masti, krémy, gely, mazání a podobně.

Je zejména výhodné formulovat výše uvedené farmaceutické prostředky v dávkové jednotkové formě pro snadné podávání a s jednotnou dávkou. Dávkové jednotkové formy, jak je použito v přihlášce a patentových nárocích označují fyzikálně definované jednotky vhodné jako definované dávky, kde každá jednotka obsahuje předem určené množství aktivní složky vypočítané pro požadovaný terapeutický účinek v asociaci s požadovaným farmaceutickým nosičem. Příklady takových jednotkových dávkových forem jsou tablety (včetně popsaných nebo potažených tablet), kapsle, pilulky, balíčky prášku, oplatky, injikovatelne roztoky nebo suspenze, plné čajové lžičky, plné polévkové lžíce a podobně, a jejich oddělené násobky.

Jiné takové kompozice jsou přípravky kosmetického typu, například toaletní vody, pleťové masky, pleťové vody, pleťová mléka nebo jemné omývací vody. Uvedené přípravky obsahují, vedle aktivních přísad, složky obvykle používané v takových přípravcích. Příklady těchto složek jsou oleje, tuky, vosky, povrchově aktivní činidla, smáčedla, zahušťovací činidla, antioxidanty, stabilizátory viskozity, komplexotvorná činidla, pufry, konzervační látky, parfémy, barviva, nižší alkoholy a podobně. Je-li to žádoucí, mohou být v prostředku zahrnuty další přísady, například protizánětlivá činidla, antibakteriální činidla, antifungální činidla, dezinfekční prostředky, vitaminy, sluneční filtry, antibiotika nebo prostředky proti akné.

Předkládaný vynález také poskytuje zvláštní farmaceutické nebo kosmetické prostředky, které zahrnují inertní nosič, účinné složky vzorce I a účinné množství kyseliny retioonové, její deriváty nebo stereochemicky izomerní formy. Uvedené prostředky obsahující kyselinu retioonovou jsou výhodné zvláště pro léčení akné nebo pro potlačení účinků dráždění kůže a obecně zlepšují kvalitu kůže, zejména lidské

obličejové kůže.

Vynález se dále týká zvláštních farmaceutických nebo kosmetických prostředků, které zahrnují inertní nosič, účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a účinné množství calcitriolu nebo jeho prekurzoru. Posledně uvedené kompozice jsou vhodné zvláště pro léčení keratinizačních nemocí.

Vynález se také týká produktu, obsahujícího kyselinu retinoovou nebo její deriváty a sloučeninu obecného vzorce I, jako kombinovaného prostředku pro současné, separátní nebo následné použití při dermatologických nebo onkologických nemocích. Vynález se také týká produktu obsahujícího calcitrol nebo jeho prekurzor a sloučeninu obecného vzorce I jako kombinovaného prostředku pro současné, separátní nebo následné použití při nemocích na které má příznivý účinek calcitriol. Tyto produkty mohou obsahovat například soupravu obsahující zásobník s vhodným prostředkem obsahující sloučeninu obecného vzorce I a jiný zásobník s prostředkem obsahující calcitriol nebo retinoid. Tento výrobek má tu výhodu, že lékař může na základě diagnózy pacienta zvolit vhodné množství každé složky a sled a časování jejich podávání.

Odborník na léčení výše popsaných nemocí může stanovit účinnou terapeutickou denní dávku z výsledků testů uvedených v experimentální části. Účinné terapeutické denní množství by mělo být od asi 0,01 mg/kg do asi 40 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji od asi 0,1 mg/kg do asi 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Je vhodné podávat terapeuticky účinnou dávku jednou denně nebo jako dvě, tři, čtyři nebo více dílčích dávek ve vhodných intervalech během dne. Uvedené dílčí dávky mohou být připraveny jako jednotkové dávkové formy, například obsahující 0,1 mg až 500 mg aktivní složky na jednotkovou dávkovou formu.

Přesná dávka a frekvence podávání závisí na konkrétní sloučenině obecného vzorce I, léčených příznacích, vážnosti léčeného stavu, věku, hmotnosti a celkové fyzické kondici konkrétního pacienta, jakož i na další medikaci pacienta, jak je odborníkovi dobře známo. Dále je zřejmé, že účinné denní množství může být sníženo nebo zvýšeno v závislosti na posouzení lékaře, který předepisuje sloučeniny podle vynálezu. Rozmezí účinné denní dávky uvedené výše představuje pouhé vodítko.

Následující příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu.

U některých sloučenin obecného vzorce I nebyla absolutní stereochemická konfigurace stereogenních atomů uhlíku experimentálně stanovena. V těchto případech je stereochemicky izomerní forma, která byla izolována prvně označena jako "A" a druhá jako "B" bez dalšího odkazu na aktuální stereochemickou konfiguraci. Uvedené formy "A" a "B" těchto sloučenin obecného vzorce I, kde jsou přítomné dva asymetrické atomy uhlíku se oddělí do čistých stereochemicky izomerních forem a označí se jako "A1" a "A2" a "B1" a "B2" bez odkazu na aktuální stereochemickou konfiguraci.

Výraz "THF" označuje tetrahydrofuran, "EtOAc" označuje ethylacetát, "DIPE" označuje diisopropylether a "TM" označuje teplotu místnosti.

Příklady provedení vynálezu

A) Příprava meziproduktových sloučenin

Příklad A1

Methansulfnylchlorid (0,308 mol) se přidá po kapkách k roztoku N-[4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)fenyl]acetamidu

(0,1514 mol) a triethylaminu (0,308 mol) v CH_2Cl_2 (600 ml) a směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a získá se 44 g (100 %) methansulfonátu ($\pm$)-4-(acetylamino- α -(1-methylethyl)benzenmethanolu (meziprodukt 1).

Příklad A2

Směs ($\pm$)-N-[4-[2-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-fenyl]acetamidu (0,095 mol) v HCl (3N) (250 ml) se míchá a zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 5 hodin. Směs se ochladí, vlije se do ledu, alkalizuje se koncentrovaným NH_4OH a extrahuje se s CH_2Cl_2 . Organická vrstva se suší, filtruje a odpaří. Zbytek se krystaluje ze směsi 2-propanon/ $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ a filtruje a získá se 15,5 g (75 %) ($\pm$)-4-[2-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-benzenaminu (meziprodukt 2; teplota tání 117,8 °C).

Podobným způsobem se také připraví:

- (A)-4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]benzenamin (meziprodukt 3);
- (B)-4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]benzenamin (meziprodukt 4); a
- ($\pm$)-4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]benzenamin (meziprodukt 5).

Příklad A3

1,2-Dichlorethanon (0,027 mol) se přidá po kapkách při TM k roztoku meziproduktu 5 (0,0246 mol) v uhličitane sodném (10 %) (450 ml) a CH_2Cl_2 (600 ml). Směs se míchá 3 hodiny a potom se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 7 g (89 %) ($\pm$)-2-chlor-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]-fenyl]acetamidu (meziprodukt 6).

Příklad A4

- a) $(\pm)$ -4-(2-Methyl-3-fenylpropyl)pyridin (0,114 mol) se přidá po částech při teplotě 0 °C ke kyselině sulfonové (63 ml) a směs se míchá při 0 °C po dobu 1 hodiny a potom při TM po dobu 2 hodin. Směs se vlije do ledu, alkalizuje se NH_4OH a sraženina se filtruje a získá se 29,31 g (100 %) $(\pm)$ -4-[2-methyl-1-(4-nitrofenyl)propyl]pyridinu (meziprodukt 7).
- b) Meziprodukt 7 (0,183 mol) v methanolu (470 ml), NH_4OH (47 ml) a roztok thiofenu v methanolu (4%; 1 ml) se hydrogenuje při TM palladiem na aktivním uhlí (10%; 7,7 g) jako katalyzátoru po dobu 2 hodin při tlaku 0,303 MPa v Paarově aparatuře. Po adsorpci vodíku se katalyzátor odfiltruje přes celit a filtrát se odpaří a získá se 42,79 g produktu. Vzorek (3 g) se převede do CH_2Cl_2 a čistí se na skleněném filtru přes silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99,5/0,5). Čistě frakce se seberou a odpaří. Zbytek se čistí dále sloupcovou chromatografií přes silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97,5/2,5/0,1). Čistě frakce se seberou a odpaří. Zbytek se rekrystalizuje z $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ a odfiltruje se a získá se 0,86 g $(\pm)$ -4-[2-methyl-1-(3-pyridinyl)propyl]benzenaminu (meziprodukt 8; teplota tání 101,5 °C).

Příklad A5

- a) Směs N-[4-(2-chlor-1-oxopropyl)fenyl]acetamidu (0,19 mol), hydrochloridu N-methylmethanaminu (1:1) (0,38 mol) a K_2CO_3 (78,8 g) v CH_3CN (1400 ml) se míchá při zpětném toku 12 hodin. Směs se ochladí, vlije se do vody a extrahuje se CH_2Cl_2 . Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 39,77 g (89 %) $(\pm)$ -N-[4-[2-(dimethylamino)-1-oxopropyl]fenyl]acetamidu (meziprodukt 9).
- b) Tetrahydroboritan sodný (2,6 mol) se přidá po částech při teplotě 0 °C pod proudem N_2 ke směsi meziproduktu 9 (2,18 mol) v methanolu (5000 ml). Směs se míchá 1 hodinu, vlije se do ledové vody (5000 ml) a extrahuje se CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se míchá v DIPE, filtruje se a suší a získá se 357 g

(70 %) ($\pm$)-N-[4-[1-hydroxy-2-(dimethylamino)propyl]fenyl]-acetamidu (meziprodukt 10).

Příklad A6

Tetrahydroboritan sodný (0,0502 mol) se přidá po částech při teplotě 0 °C ke směsi ($\pm$)-N-[4-(2-chlor-1-oxopropyl)fenyl]-3,4-dimethoxybenzenacetamidu (0,0502 mol) v methanolu (280 ml). Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny, potom se vlije do směsi NaOH (280 ml) a ledu, míchá se 1 hodinu a extrahuje se CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 15,48 g (94 %) ($\pm$)-3,4-dimethoxy-N-[4-(3-methyl-2-oxiranyl)fenyl]benzenacetamidu (meziprodukt 11).

Příklad A7

a) n-Butyllithium v hexanu (1,6M; 71,6 ml) se přidá po kapkách při teplotě -70 °C a pod proudem N_2 ke směsi 1-methylimidazolu (0,1146 mol) v THF (195 ml). Směs se míchá při teplotě -70 °C po dobu 30 minut. Potom se přidá chlortriethylsilan (0,1146 mol). Teplota reakční směsi se pomalu zvýší na 10 °C a opět se ochladí na -70 °C. Po kapkách se přidá n-butyllithium v hexanu (1,6M; 71,6 ml). Směs se míchá při -70 °C po dobu 1 hodiny, potom se teplota zvýší na -15 °C a opět se ochladí na -70 °C. Po kapkách se přidá směs 4-chlorfenyl-4-nitrofenylmethanonu (0,095 mol) v THF (150 ml). Směs se míchá při -70 °C po dobu 30 minut, hydrolyzuje se a extrahuje se EtOAc. Organická vrstva se oddělí, suší se, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,1). Žádané frakce se seberou a jejich rozpouštědla se odpaří a získá se 6,5 g (20 %) ($\pm$)- α -(4-chlorfenyl)-1-methyl- α -(4-nitrofenyl)-1H-imidazol-2-methanolu (meziprodukt 12), 8,7 g (26,6 %) ($\pm$)- α -(4-chlorfenyl)-1-methyl- α -(4-nitrofenyl)-1H-imidazol-5-methanolu

(meziprodukt 13) a 18 g (53 %) směsí meziproduktu 12 a 13.

b) Směs meziproduktu 12 a 13 (0,09 mol) v THF (600 ml) se ochladí v ledové lázni. Po kapkách se rychle přidá TiCl_3 v H_2O (15%; 400 ml). Směs se míchá při TM po dobu 19 minut, vlije se do ledu, alkalizuje se 10N NaOH a potom se filtruje přes celit, rozmíchá se na kaši a extrahuje se CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94/6). Dvě čisté frakce se seberou a jejich rozpouštědlo se odpaří. Oba zbytky se krystalizují z CH_3CN a DIPE. Každá sraženina se filtruje a suší a získají se 2 g (7,1 %) ($\pm$)- α -(4-aminofenyl)- α -(4-chlorfenyl)-1-methyl-1H-imidazol-2-methanolu (meziprodukt 14) a 1,5 g (5,3 %) ($\pm$)- α -(4-aminofenyl)- α -(4-chlorfenyl)-1-methyl-1H-imidazol-5-methanolu (meziprodukt 15).

B) Příprava sloučenin vzorce I

Příklad B1

Směs ($\pm$)-4-(acetylamino)- α -(1-methylethyl)benzenmethanol methansulfonátu (0,1541 mol), 1H-1,2,4-triazolu (0,308 mol) a K_2CO_3 (0,308 mol) v CH_3CN (500 ml) se míchá při zpětném toku 12 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se převede do směsi voda/ CH_2Cl_2 . Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií přes silikagel (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3). Čisté frakce se seberou, odpaří a získá 10 g (25 %) ($\pm$)-N-[4-[2-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]fenyl]acetamidu (sloučenina 153).

Příklad B2

Roztok 2-methyl-3-fenyl-2-propenoylchloridu (0,0554 mol) v CH_2Cl_2 (50 ml) se přidá po kapkách k roztoku (+)-4-[2-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]benzaminu (0,037 mol) v pyridinu (8 ml) a CH_2Cl_2 (100 ml) a směs se míchá při TM po

dobu 4 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se převede do směsi voda/EtOAc. Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 99/1/0,1). Čistě frakce se seberou a odpaří. Zbytek se krystalizuje ze směsi $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ /methylethylketon a získá se 2,7 g (21 %) ($\pm$)-(E)-2-methyl-N-[4-[2-methyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]fenyl]-3-fenyl-2-propenamidu (sloučenina 154).

Příklad B3

Směs 1-hydroxy-1H-benzotriazolu (0,0227 mol) v THF (90 ml) se přidá po kapkách při teplotě 5 °C pod proudem N_2 k roztoku (A)-4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]benzenaminu (0,015 mol) a ($\pm$)-4-chlor- α -hydroxybenzenoctové kyseliny (0,0227 mol) v THF (95 ml). Přidá se směs N,N-methantetrayl-bis[cyklohexanaminu] (0,0227 mol) v CH_2Cl_2 (37 ml) po kapkách při teplotě 5 °C a pod proudem N_2 . Směs se míchá při TM po dobu 15 hodin. Sraženina se odfiltruje a promyje se CH_2Cl_2 . Filtrát se přenesse do 10% K_2CO_3 a extrahuje se CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (9,25 g) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96/4). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří a získá se 4,8 g (78 %) ($\pm$)-A-(4-chlor-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]-fenyl]- α -hydroxybenzenacetamidu (sloučenina 16).

Příklad B4

($\pm$)-(E)-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]-2-methyl-3-fenyl-2-propenamid (0,0144 mol) v methanolu (200 ml) se hydrogenuje v Paarově aparatuře palladiem na aktivním uhlí (10%, 0,52 g) jako katalyzátoru při teplotě místnosti po dobu 5 hodin a tlaku 0,1 MPa. Po adsorpci vodíku se katalyzátor filtruje přes celit a rozpouštědlo se odpaří.

Zbytek se krystalizuje ze směsi 2-butanonu/DIPE a získá se 4,9 g (94 %) ($\pm$)-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-fenyl]- α -methylbenzenpropanamidu (sloučenina 164).

Příklad B5

Směs 4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]benzenaminu (0,0185 mol) v kyselině mravenčí (20 ml) se míchá a zahřívá na 120 °C po dobu 15 minut. Směs se vlije do vody, alkalizuje se 3N NaOH a extrahuje se s EtOAc. Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 3,9 g (86,6 %) ($\pm$)-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]formamidu (sloučenina 177).

Příklad B6

a) Směs 4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]benzenaminu (0,023 mol) a dihydro-2H-pyran-2,6(3H)-dionu (0,03 mol) v THF (200 ml) se míchá a zahřívá při zpětném toku po dobu 12 hodin. Po skončení reakce se rozpouštědlo odpaří a získá se 7,5 g ($\pm$)-5-[[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]amino]-5-oxopentanoové kyseliny (sloučenina 218).

b) Směs sloučeniny 218 (0,023 mol) v ethanolu (200 ml) a H_2SO_4 (3 ml) se míchá a zahřívá při zpětném toku 12 hodin. Po skončení reakce se rozpouštědlo odpaří a zbytek se převede do vody a extrahuje se CH_2Cl_2 . Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1). Čistě frakce se seberou a odpaří. Zbytek se krystalizuje z 2-butanonu a DIPE a získá se 1,45 g (18 %) ($\pm$)-ethyl 5-[[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]-amino]-5-oxopentanoátu (sloučenina 219).

Příklad B7

Směs (A)-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]-4-

nitrobenzenacetamidu (0,0005 mol) v methanolu (50 ml) se hydrogenuje při TM a tlaku 0,2 MPa po dobu 4 hodin, za použití Raney niklu (0,2 g) jako katalyzátoru. Po adsorpci vodíku se katalyzátor odfiltruje, promyje se CH_3OH a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (0,12 g) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96,5/3,5/0,1). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z diethyletheru. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 0,035 g (19 %) (A)-4-amino-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]benzenacetamidu (sloučenina 145).

Příklad B8

Roztok NaNO_2 (0,0023 mol) ve vodě (6 ml) se přidá při teplotě 0 °C/-5°C k roztoku (B)-4-amino-N-[4-[1-[(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]-3-jodbenzenacetamidu (0,0021 mol) v 2N HCl (17 ml). Směs se míchá při 0 °C po dobu 15 minut. Potom se přidá roztok NaN_3 (0,0023 mol) ve vodě (6 ml). Směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin, potom se neutralizuje s 10% K_2CO_3 a extrahuje se s CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z 2-butanonu a DIPE. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 0,46 g (44 %) (B)-4-azido-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]-3-jodbenzenacetamidu (sloučenina 259).

Příklad B9

Směs ($\pm$)-2-chlor-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butyl]fenyl]acetamidu (0,0218 mol), 1-methylpiperazinu (0,0436 mol) a K_2CO_3 (0,0436 mol) v CH_3CN (150 ml) se míchá při zpětném toku 4 hodiny. Směs se ochladí, vlije se do vody a extrahuje se CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší,

filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (8,13 g) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 964/0,5). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z diethyletheru. Sraženina se odfiltruje a suší a získají se 3 g (35,8 %) ($\pm$)-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]-fenyl]-4-methyl-1-piperazinacetamidu (sloučenina 15).

Příklad B10

Sloučenina 16 (0,0116 ml) se oddělí na své enantiomery sloupcovou chromatografií (eluent: hexan/2-propanol 50/50; kolona: CHIRACEL OD 20 μm). Dvě čisté frakce se seberou a jejich rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z diethyletheru. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 1,77 g (35 %) ($\pm$)-A1-4-chlor-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]fenyl]- α -hydroxybenzenacetamidu (sloučenina 17) a 1,72 g (42 %) ($\pm$)-(A2)-4-chlor-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl]fenyl]- α -hydroxybenzenacetamidu (sloučenina 18).

Příklad B11

Koncentrovaná HCl (3,6 ml) se přidá při TM ke směsi ($\pm$)-1,1-dimethylethyl 4-[[[4-[2-ethyl-1-(1H-imidazol-1-yl)butyl]-fenyl]amino]karbonyl]-1-piperidinkarboxylátu (0,0032 mol) v EtOAc (30 ml). Směs se míchá při TM po dobu 4 hodin, potom se alkalizuje koncentrovaným roztokem NaOH a extrahuje se EtOAc a potom CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (1 g) se převede na sůl kyseliny chlorovodíkové (1:1) v 2-propanolu. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 0,85 g (68 %) monohydrochloridu ($\pm$)-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-imidazol-1-yl)butyl]fenyl]-4-piperidinkarboxamidu (sloučenina 57).

Příklad B12

Směs α -(4-chlorfenyl)-3-pyridinmethanolu (0,364 mol) a N-fenylacetamidu (0,364 mol) v HOAc (360 ml) a H_2SO_4 (38,6 ml) se míchá a zahřívá při zpětném toku 6 dnů. Rozpouštědlo se odpaří a získá se 122,6 g ($\pm$)-N-[4-[(4-chlorfenyl)(3-pyridinyl)methyl]fenyl]acetamidu (sloučenina 673).

Příklad B13

Butyllithium, 1,6M v hexanu (146 ml) se přidá po kapkách při teplotě $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pod proudem N_2 k roztoku 2-brompyridinu (0,1348 mol) v THF (300 ml). Směs se míchá při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 20 minut. Potom se přidá při teplotě $-60\text{ }^{\circ}\text{C}/-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztok N-(4-formylfenyl)acetamidu (0,1226 mol) v THF (300 ml). Směs se míchá při $-60\text{ }^{\circ}\text{C}/-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny a potom se vlije do vody a extrahuje se s EtOAc. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (27 g) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NHOH$ 96/4/0,1). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z diethyletheru a 2-propanonu. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 5,09 g (17 %) ($\pm$)-N-[4-[hydroxy(2-pyridinyl)methyl]fenyl]acetamidu (sloučenina 688).

Příklad B14

K roztoku 4-[2-methyl-1-(3-pyridinyl)propyl]benzenaminu (0,187 mol) v CH_2Cl_2 (400 ml) se přidá po kapkách Al_2O_3 (100 ml). Směs se míchá 24 hodin při TM. Směs se hydrolýzuje s H_2O a neutralizuje se NH_4OH . Organická vrstva se promyje vodou a suší. Filtrát se odpaří a získá se 50 g N-[4-[2-methyl-1-(3-pyridinyl)propyl]fenyl]acetamidu (sloučenina 671).

Příklad B15

1H-1,2,4-triazol (0,19 mol) a trifenyfosfin (0,19 mol) se

přidá ke směsi ($\pm$)-N-[4-[1-hydroxy-2-(dimethylamino)propyl]-fenyl]acetamidu (0,1269 mol) v THF (300 ml). Směs se ochladí na 0 °C. Potom se přidá po kapkách diethyl 1,2-hydrazindikarboxylát (0,19 mol). Směs se míchá při TM přes noc. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se přenesse do EtOAc a přidá se 1N HCl. Směs se rozdělí na dvě vrstvy. Vodná vrstva se promyje EtOAc, alkalizuje se s K_2CO_3 a roztok se extrahuje CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší se a filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu ($CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 93/7/0,1 a 80/20/0,1). Dvě čisté frakce se seberou a jejich rozpouštědla se odpaří. Žádaná frakce se rekrystalizuje ze směsi 2-propanolu/EtOAc. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 1,2 g ($\pm$)-B-N-[4-[2-(dimethylamino)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]fenyl]acetamidu (sloučenina 631).

Příklad B16

Směs ($\pm$)-(E)-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-fenyl]-2-[(4-nitrofenyl)methylen]propanamidu (0,00742 mol) v THF (80 ml) a $TiCl_3$ (30 ml) se míchá při 15 °C po dobu 15 minut. Směs se vlije do vody, ledu a 3N NaOH a extrahuje se CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se suší, filtrují a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se převede do CH_2Cl_2 a $(C_2H_5)_2O$. Sraženina se odfiltruje, převede se do 10% K_2CO_3 a CH_2Cl_2 , organická vrstva se suší a odpaří. Zbytek se krystaluje z 2-propanonu. Sraženina se odfiltruje, převede se do 10% Na_2CO_3 a CH_2Cl_2 . Organická vrstva se suší, filtruje a odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 96/4/0,1). Čistě frakce se seberou a odpaří. Zbytek se krystalizuje z $(C_2H_5OH)_2O$ a získá se 1,5 g ($\pm$)-(E)-2-[(4-aminofenyl)-methylen]-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]-propanamidu (sloučenina 611).

Sloučenina B17

1,1'-Karbonyldiimidazol (0,236 mol) se přidá při teplotě 60 °C k roztoku ($\pm$)-N-[4-[1-hydroxy-2-methylpropyl]fenyl]acetamidu (0,115 mol) v tetrahydrofuranu (240 ml) a směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 12 hodin. Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Čisté frakce se seberou a odpaří. Zbytek se krystalizuje z 2-propanonu a získá se 28,27 g (67 %) ($\pm$)-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]acetamidu (sloučenina 521).

Příklad B18

LiAlH_4 (0,0117 mol) se přidá po částech při teplotě 0 °C k roztoku ($\pm$)-ethyl(A)- β -[4-[[3,4-dimethoxyfenyl]acetyl]-amino]fenyl]- α -methyl-1H-imidazol-1-propanoátu (0,0117 mol) v THF (78 ml). Směs se nechá ohřát na TM přes noc a potom se ochladí na 0 °C. Po částech se přidá při 0 °C LiAlH_4 (0,0117 mol). Směs se nechá ohřát na TM a potom se míchá při TM po dobu 2 hodin, vlije se na led a filtruje se přes celit. Filtrát se extrahuje EtOAc . Organická vrstva se oddělí, suší se a filtruje se a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,1 a 90/10/0,2. Dvě čisté frakce (F1 a F2) se seberou a jejich rozpouštědlo se odpaří. F1 krystalizuje z 2-propanonu. Sraženina se odfiltruje, suší a získá se 0,9 g ($\pm$)-A-(3,4-dimethoxy-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-hydroxymethyl]propyl]fenyl]benzenacetamidu (19 %) (sloučenina 386). F2 se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0,2). Čisté frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií přes aminovou fázi (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5). Čisté frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří a získá se 0,5 g ($\pm$)-B-3,4-dimethoxy-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-(hydroxymethyl)propyl]fenyl]benzenacetamidu

(10 %) (sloučenina 394).

Příklad B19

Směs ($\pm$)-3,4-dimethoxy-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-[methyl-(fenylmethyl)amino]propyl]fenyl]benzenacetamidu (0,0066 mol) v ethanolu (150 ml) se hydrogenuje ($p=0,3$ MPa) po dobu 90 minut za použití palladia na uhlíku (10%, 3,3 g) jako katalyzátoru. Po adsorpci vodíku se katalyzátor odfiltruje přes celit, promyje se CH_3OH a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (2,72 g) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/1). Dvě čisté frakce se seberou a jejich rozpouštědlo se odpaří. Každý zbytek se krystalizuje z 2-butanonu a diethyletheru. Sraženina se odfiltruje, suší a získá se 0,39 g (14,5 %) ($\pm$)-(A)-3,4-dimethoxy-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylamino]-propyl]fenyl]benzenacetamidu (sloučenina 400).

Příklad B20

Směs ($\pm$)-3,4-dimethoxy-N-[4-(3-methyl-2-oxiranyl)fenyl]benzenacetamidu (0,0442 mol) a 1H-imidazolu (0,221 mol) v DMF (116 ml) se míchá při teplotě zpětného toku 6 hodin. Směs se vlije do vody a extrahuje se EtOAc. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,3). Žádaná frakce se přenesse do CH_2Cl_2 , promyje se nasyceným roztokem NaCl, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 93/7/1). Čisté frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z 2-propanonu. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 1,53 g (9 %) monohydrátu ($\pm$)-(B)-3,4-dimethoxy-N-[4-[2-hydroxy-1-(1H-imidazol-1-yl)propyl]fenyl]benzenacetamidu (sloučenina 402).

Příklad B21

Směs ($\pm$)-(A)-3-[4-[[3,4-dimethoxyfenyl)acetyl]amino]fenyl]-3-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl methansulfonátu (0,0011 mol) v NaOCH₃ (1 ml) a methanolu (5 ml) se míchá při 80 °C po dobu 3 hodin. Směs se vlije na led a extrahuje se CH₂Cl₂. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek (0,56 g) se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97,5/2,5/0,1). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z diethyletheru. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 0,2 g (43 %) ($\pm$)-(A)-3,4-dimethoxy-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-3-methoxy-2-methylpropyl]fenyl]benzenacetamidu (sloučenina 404).

Příklad B22

a) Směs sloučeniny 698 (0,0329 mol) v 3N NaOH (300 ml) se míchá a zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Směs se ochladí, vlije se do ledu, neutralizuje se koncentrovanou HCl a extrahuje se s CH₂Cl₂. Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 7,91 g (88 %) ($\pm$)-4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenylthiomočoviny (sloučenina 699).

b) Alternativní reakční postup je následující: Roztok kyseliny trifluoroctové (0,0715 mol) v benzenu (5 ml) se přidá k roztoku 4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]benzenaminu (0,0511 mol) a NaSCN (0,102 mol) v benzenu (70 ml), směs se míchá při TM 1 hodinu a míchá se při 60 °C po dobu 24 hodin. Směs se ochladí na 30 °C a extrahuje se CH₂Cl₂ a 10% K₂CO₃. Organická vrstva se promyje vodou, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 95/5/0,5 až 90/10/0,5) (35-70 μ m) a čistí se dále sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/0,5) (15-40 μ m). Čistě frakce se seberou a odpaří.

Zbytek se rekrystalizuje z 2-propanonu a $(C_2H_5)_2O$ a odfiltruje. Produkt se převede do CH_2Cl_2 a CH_3OH . Produkt se rekrystalizuje z 2-propanonu a $(C_2H_5)_2O$ a filtruje se a získá se 1,42 g ($\pm$)-4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-fenyl-thiomočoviny (10%) (sloučenina 699).

Příklad B23

Směs sloučeniny 206 (0,0104 mol), 2-pyridinaminu (0,0104 mol) a N,N-dimethyl-4-pyridinaminu (0,0052 mol) v 1,4-dioxanu (100 ml) se míchá při zpětném toku přes noc. Rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v CH_2Cl_2 . Organický roztok se promyje 10% vodným roztokem K_2CO_3 , vodou, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$ 97/3/0,1). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z 2-propanonu a DIPE. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 1,10 g (34,3 %) ($\pm$)-N-(2-pyridinyl)-N'-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]močoviny (sloučenina 274).

Příklad B24

1,6M n-butyllithium v hexanu (101,5 ml) se přidá po kapkách při $-70\text{ }^{\circ}C$ pod proudem N_2 ke směsi 1-methyl-1H-imidazolu (0,162 mol) v THF (244 ml). Směs se míchá při $-70\text{ }^{\circ}C$ po dobu 30 minut. Přidá se chlortriethylsilan (0,162 mol). Směs se nechá ohřát na TM. Po kapkách a při $-70\text{ }^{\circ}C$ se přidá 1,6M n-butyllithium v hexanu (101,5 ml). Směs se míchá při $-70\text{ }^{\circ}C$ po dobu 1 hodiny a potom se teplota upraví na $-15\text{ }^{\circ}C$. Po kapkách se při teplotě $-70\text{ }^{\circ}C$ přidá směs meziproduktu 9 (0,065 mol) v THF (152 ml). Směs se nechá ohřát na TM, míchá se přes noc a vlije se do nasyceného roztoku NH_4Cl a extrahuje se EtOAc. Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$

96/4/0,5 a 80/20/2). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z 2-propanonu. Sraženina se odfiltruje a suší a získá se 1,5 g ($\pm$)-N-[4-[2-(dimethyl-amino)-1-hydroxy-1-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)propyl]fenyl]-acetamidu (sloučenina 771).

Příklad B25

Benzoylchlorid (0,067 mol) se přidá k roztoku NH_4SCN (5,09 g) v 2-propanonu (150 ml) a směs se míchá a zahřívá při zpětném toku 20 minut. Potom se přidá roztok 4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]benzenaminu (0,0557 mol) v 2-propanonu (150 ml) a směs se míchá při zpětném toku při 80 °C přes noc. Směs se ochladí, filtruje se přes celit a filtrát se odpaří. Zbytek se přenese do CH_2Cl_2 . Organická vrstva se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1). Čistě frakce se seberou a odpaří. Zbytek se rekrystalizuje z 2-propanonu a DIPE a získá se ($\pm$)-N-benzoyl-N'-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]-thiomočovina (sloučenina 698).

Příklad B26

Směs sloučeniny 689 (0,0309 mol) a jodmethanu (0,062 mol) v acetonitrilu (100 ml) se míchá při 50 °C po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a získá se 10,9 g (91 %) ($\pm$)-N-[4-[1-hydroxy-1-(3-pyridinium)methyl]fenyl]acetamid jodidu (sloučenina 770).

Příklad B27

Směs 1-[2-ethyl-1-(4-isothiokyanátopenyl)butyl]-1H-imidazolu (0,0123 mol) a 2-benzothiazolaminu (0,0148 mol) v acetonitrilu (80 ml) se míchá a zahřívá při zpětném toku 12 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se převede do vody a

CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97,5/2,5/0,1). Žádané frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí opět sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 85/15/0,1). Čistě frakce se seberou a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se krystalizuje z 2-butanonu a DIPE. Sraženina se filtruje a suší a získá 0,44 g (9 %) ($\pm$)-N-(2-benzothiazolyl)-N'-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-ethylbutyl]fenyl]thiomočoviny (sloučenina 705).

Příklad B28

Směs sloučeniny 651 (0,0136 mol) a sulfidu fosforečného (0,0136 mol) v pyridinu (200 ml) se míchá a zahřívá na 120 °C po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se převede do vody, NH_4OH , CH_2Cl_2 a CH_3OH (10%) a směs se míchá při TM 15 minut. Organická vrstva se dekantuje, suší, filtruje a odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97/3/0,1). Žádané frakce se seberou a odpaří. Zbytek se rekrystalizuje z 2-propanonu a DIPE, filtruje se a suší a získá se (22 %) 1,15 g 4-chlor-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]-benzenethan-thioamidu (sloučenina 764).

Příklad B29

Roztok methyl N'-(3-fluorfenyl)-N-[4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]karbamindithionátu (0,0094 mol) v $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (60 ml) se míchá a zahřívá v autoklávu na 40 °C po dobu 3 dnů. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatografuje na silikagelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/6/0,2 až 90/10/0,5). Čisté frakce se seberou a odpaří. Zbytek se krystalizuje z 2-propanonu a $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ a filtruje a získá se 0,89 g (46 %) N'-(3-fluorfenyl)-N-[4-[1-(1H-

-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]guanidinu (sloučenina 744).

Příklad B30

Roztok KOCN (2,25 g) ve vodě se přidá po kapkách při TM ke směsi 4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]benzenaminu (0,0278 mol) v kyselině octové (4 ml) a vodě (50 ml) a směs se míchá při TM 1 hodinu. Směs se neutralizuje s 3 N NaOH a extrahuje se s CH_2Cl_2 a CH_3OH . Organická vrstva se promyje vodou, suší se, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na siliakgelu (eluent: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (96/4/0,3)). Čistě frakce se seberou a odpaří. Zbytek se rekrystalizuje z 2-propanonu a získá se 2,7 g (51,4 %) ($\pm$)-4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]-fenylmočoviny (sloučenina 266).

Příklad B31

4-Fluorfenylisokyanát (0,017 mol) se přidá k roztoku 4-[1-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]benzenaminu (0,014 mol) v suchém THF (100 ml) a směs se míchá při zpětném toku 2 hodiny. Směs se sebere, sraženina se filtruje a rekrystalizuje z 2-propanonu a CH_3OH a získá se 1,6 g (32 %) ($\pm$)-N-(4-fluorfenyl)-N'-[4-(1H-imidazol-1-yl)-2-methylpropyl]fenyl]močoviny (sloučenina 740).

Příklad B32

CH_3I (0,00814 mol) se přidá při TM ke směsi sloučeniny 792 (0,00814 mol) v 2-propanonu (30 ml). Směs se míchá při TM 6 hodin, vlije se do vody a koncentrovaného NH_4OH a extrahuje se CH_2Cl_2 . Organická vrstva se oddělí, suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří a získá se 3,18 g methyl [4-[(2,5-dichlorfenyl)(1H-imidazol-1-yl)methyl]fenyl]karbamidithionátu (sloučenina 796).

Příklad B33

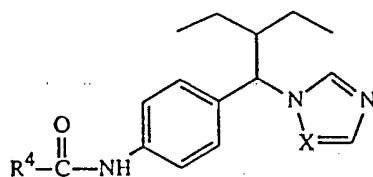
Formamid (130 ml) se přidá ke směsi meziproduktu 15 (0,043 mol) v kyselině octové (130 ml). Směs se míchá při 150 °C po dobu 2 hodin, ochladí se, vlije se do ledové vody a alkalizuje se koncentrovaným roztokem NH_4OH . Sraženina se odfiltruje, promyje se H_2O a převede se do CH_2Cl_2 a malého množství CH_3OH . Organický roztok se suší, filtruje a rozpouštědlo se odpaří. Tato frakce se krystalizuje z CH_2Cl_2 , CH_3OH a DIPE. Sraženina se odfiltruje, suší a získá se 2,2 g (15,1 %) ($\pm$)-N-[4-[(4-chlorfenyl)(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)-methyl]fenyl]formamidu (sloučenina 793).

Příklad B34

Sloučenina 779 (0,0132 mol) se rozdělí na své enantiomery sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluent: hexan/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 80/20; kolona: CHIRACEL OD 20 μm). Dvě čisté frakce se seberou a jejich rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se rozpustí v 2-propanonu a 2-propanolu a konvertuje se na sůl kyseliny šťavelové (1:1). Sraženina se odfiltruje a získá se 2,55 g (A)-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-imidazol-1-yl)butyl]fenyl]-3-hydroxybenzenacetamid ethandioátu (1:1) (sloučenina 780) a 2,95 g (B)-N-[4-[2-ethyl-1-(1H-imidazol-1-yl)butyl]fenyl]-3-hydroxybenzenacetamid ethandioátu (1:1) (sloučenina 781).

Tabulky 1 až 20 uvádějí sloučeniny vzorce I, které byly připraveny analogicky podle jednoho ze shora uvedených příkladů.

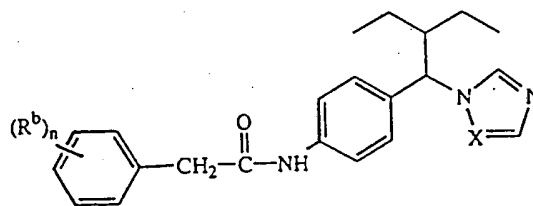
Tabulka 1



Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
1 (B1)	N; CH ₃	33 (B2)	CH; 3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-3-yl
2 (B2)	N; C(CH ₃)=CHC ₆ H ₅ ; (E)	34 (B2)	CH; 1,3-benzodioxolan-2-yl
3 (B2)	N; C ₆ H ₅	35 (B2)	CH; 4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄
4 (B3)	N; CH(OH)(4-Cl-C ₆ H ₄)	36 (B2)	CH; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-CH ₂
5 (B2)	N; (1,3-benzodioxolan-5-yl)methyl	38 (B2)	CH; (5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyl)-CH ₂
6 (B2)	N; (3,4-diOCH ₃)C ₆ H ₃	39 (B2)	CH; (CH ₂) ₂ (4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄)
7 (B2)	N; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl	40 (B5)	CH; H
8 (B3)	N; (CH ₂) ₃ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃)	41 (B2)	CH; CH ₂ -(4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄)
9 (B2)	N; OC ₆ H ₅	42 (B2)	CH; CH ₂ Cl
10 (B3)	N; (CH ₂) ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃)	43 (B9)	CH; (1-piperidiny)lmethyl
11 (B3)	N; CH(OH)(3,4-diCH ₃ -C ₆ H ₃)	44 (B9)	CH; (4-CH ₃ -1-piperaziny)l-CH ₂
12 (B2)	N; CH ₂ O(2-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	45 (B3)	CH; 2-methoxy-5-pyridiny
13 (B3)	N; (2-NH ₂ -benzothiazol-6-yl)-CH ₂	46 (B3)	CH; 1-(C ₆ H ₅ -CO)-4-piperidiny
14 (B2)	N; CH ₂ Cl	47 (B9)	CH; (4-morfoliny)l-CH ₂
15 (B9)	N; (4-CH ₃ -1-piperaziny)l-CH ₂	48 (B3)	CH; (CH ₂) ₃ (4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄)
16 (B3)	N; CH(OH)(4-Cl-C ₆ H ₄); (A)	49 (B3)	CH; CH ₂ O(2-OH-C ₆ H ₄)
17 (B10)	N; CH(OH)(4-Cl-C ₆ H ₄); (A,A)	50 (B2)	CH; CH(SCH ₃)(C ₆ H ₅)
18 (B10)	N; CH(OH)(4-Cl-C ₆ H ₄); (A,B)	51 (B3)	CH; (2-OCH ₃ -5-pyridiny)l-CH ₂
19 (B3)	N; CH(OH)(4-Cl-C ₆ H ₄); (B)	52 (B3)	CH; (CH ₂) ₃ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃)
20 (B10)	N; CH(OH)(4-Cl-C ₆ H ₄); (B,A)	53 (B3)	CH; 1-(terc. butoxykarbonyl)-4-piperdiny
21 (B10)	N; CH(OH)(4-Cl-C ₆ H ₄); (B,B)	54 (B3)	CH; CH(OH)(4-Cl-C ₆ H ₄)
22 (B2)	CH; fenyl	55 (B3)	CH; CH ₂ N(CH ₃) ₂
23 (B2)	CH; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl	56 (B3)	CH; CH(OH)(3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃)
24 (B3)	CH; C(OH)(CH ₃) ₂	57 (B11)	CH; 4-piperidiny
25 (B2)	CH; 1,4-benzodioxin-2-yl	58 (B3)	CH; (2-NH ₂ -6-benzothiazoly)l-CH ₂

Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
26 (B2)	CH; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)-CH ₂	59 (B3)	CH; 1-methyl-4-piperidinyl
27 (B2)	CH; 2-pyrazinyl	60 (B2)	CH; OC ₆ H ₅
28 (B2)	CH; (1,3-benzodioxolan-5-yl)-CH ₂	61(B10)	CH; (CH ₂) ₂ (4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄); (A)
29 (B2)	CH; 3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl	62(B10)	CH; (CH ₂) ₂ (4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄); (B)
30 (B2)	CH; 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyl	63(B23)	N; 2-benzothiazolyl-NH-
31 (B2)	CH; 2H-1-benzopyran-3-yl	64(B23)	CH; 2-benzothiazolyl-NH-
32 (B2)	CH; (CH ₂) ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃)	777(B3)	N; 2-benzothiazolyl
37 (B2)	CH; CH ₂ O(2-OCH ₃ -C ₆ H ₄)	778(B3)	CH; 2-benzothiazolyl; kys. štavelová (1:1)

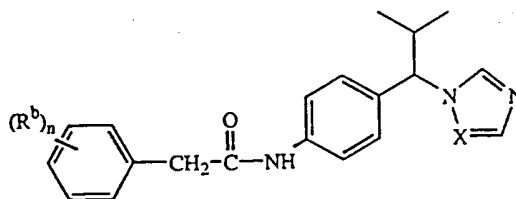
Tabulka 2



Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
65	B2	N	4-CH ₃	101	B2	CH	3-OC ₂ H ₅ ; 4-OC ₂ H ₅
66	B2	N	4-Cl	102	B2	CH	2-OCH ₃ ; 3-OCH ₃
67	B3	N	3-OH	103	B2	CH	4-OC ₆ H ₅
68	B2	N	4-F	104	B2	CH	2-CH ₃
69	B3	N	4-OH	105	B2	CH	4-OCH ₃
70	B2	N	3-OCH ₃	106	B2	CH	2-CH ₃ ; 5-CH ₃
71	B2	N	4-OC ₂ H ₅	107	B3	CH	2-OH
72	B3	N	3-OCH ₃ ; 4-OH	108	B3	CH	3-OH; 4-OCH ₃
73	B2	N	3-OCH ₃ ; 4-OCH ₃	109	B3	CH	3-OH; kys. štavelová (1:1)
74	B2	N	3-Cl; 4-OCH ₃	110	B2	CH	3-OCH ₃ ; 4-CH ₃
75	B2	N	3-Cl; 4-OC ₂ H ₅	111	B3	CH	4-OH
76	B2	N	3-CH ₃ ; 4-OC ₂ H ₅	112	B2	CH	3-CH ₃ ; 4-CH ₃
77	B2	N	3-CH ₃ ; 4-CH ₃	113	B2	CH	2-OCH ₃ ; 4-Cl
78	B3	N	3-CH ₃ ; 4-OCH ₃	114	B2	CH	2-OCH ₃ ; 6-OCH ₃
79	B3	N	3-Cl; 4-OH	115	B2	CH	2-OCH ₂ C ₆ H ₅ ; 3-OCH ₃

Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
80	B2	N	3-OCH ₃ ; 4-OCH ₃ ; 5-OCH ₃	116	B2	CH	3-Cl; 4-OCH ₃
81	B2	N	3-CH ₃ ; 4-CH ₃ ; 5-CH ₃	117	B3	CH	3-Cl; 4-OH
82	B3	N	3-OC ₂ H ₅ ; 4-OC ₂ H ₅	118	B2	CH	3-Cl; 4-OC ₂ H ₅
83	B3	N	3-OCH ₃ ; 4-Cl	119	B2	CH	3-OCH ₃ ; 5-OCH ₃
84	B3	N	3-OCH ₃ ; 4-CH ₃	120	B2	CH	2-OCH ₂ C ₆ H ₅ ; 5-OCH ₃
85	B10	N	3-CH ₃ ; 4-OCH ₃ ; (A)	121	B3	CH	4-(2-pyridinylmethoxy)
86	B10	N	3-CH ₃ ; 4-OCH ₃ ; (B)	122	B2	CH	2-OCH ₃ ; 5-CH ₃
87	B2	CH	4-Cl	123	B2	CH	3-CH ₃ ; 4-OCH ₃
88	B2	CH	4-F	124	B3	CH	2-OH; 5-CH ₃
89	B2	CH	2-OCH ₃	125	B2	CH	3-CH ₃ ; 4-OC ₂ H ₅
90	B2	CH	3-OCH ₃	126	B3	CH	2-OCH ₃ ; 4-OCH ₃
91	B2	CH	3-OCH ₃ ; 4-OCH ₃	127	B3	CH	4-(4-pyridinylmethoxy)
92	B2	CH	4-OCH(CH ₃) ₂	128	B3	CH	3-OC ₂ H ₅ ; 4-OCH ₂ C ₆ H ₅
93	B2	CH	4-O(CH ₂) ₂ CH ₃	129	B3	CH	2-CH ₃ ; 4-OH
94	B2	CH	4-CH ₃	130	B3	CH	4-(3-pyridinylmethoxy)
95	B2	CH	4-OC ₂ H ₅	779	B3	CH	3-OH
96	B2	CH	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	780	B34	CH	3-OH; (A); kys. štavelová (1:1)
97	B3	CH	3-OCH ₃ ; 4-OH; kys. štavelová (1:1)	781	B34	CH	3-OH; (B); kys. štavelová (1:1)
98	B2	CH	2-OCH ₃ ; 5-OCH ₃	782	B34	N	3-OCH ₃ ; 4-CH ₃ ; (A)
99	B3	CH	4-N(CH ₃) ₂	783	B34	N	3-OCH ₃ ; 4-CH ₃ ; (B)
100	B2	CH	3-CH ₃				

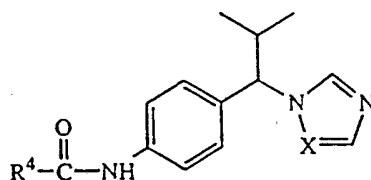
Tabulka 3



Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
131	B2	N	4-Cl	142	B3	CH	3-OCH ₃ ; 4-OH
132	B2	N	4-F	143	B3	CH	3-Cl; 4-Cl
133	B2	N	4-CH ₃	144	B2	CH	4-NO ₂ ; (A)
134	B3	N	4-OH	145	B7	CH	4-NH ₂ ; (A)

Co. No.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Př. č.	Ex. No.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
135	B2	N	4-OC ₂ H ₅	146	B2	CH	4-NO ₂ ; (B)
136	B2	N	3-OCH ₃ ; 4-OCH ₃ ; hydrát (1:1)	147	B7	CH	4-NH ₂ ; (B)
137	B3	N	3-OH	148	B3	CH	3-I; 4-NH ₂
138	B3	N	3-OCH ₃ ; 4-OH	149	B3	CH	3-I; 4-NH ₂ ; (B)
139	B2	CH	3-OCH ₃ ; 4-OCH ₃ ; 5-OCH ₃	150	B3	CH	3-I; 4-NH ₂ ; (A)
140	B2	CH	3-OCH ₃ ; 4-OCH ₃	151	B2	CH	4-NO ₂
141	B3	CH	2-Cl; 4-Cl	152	B7	CH	4-NH ₂

Tabulka 4

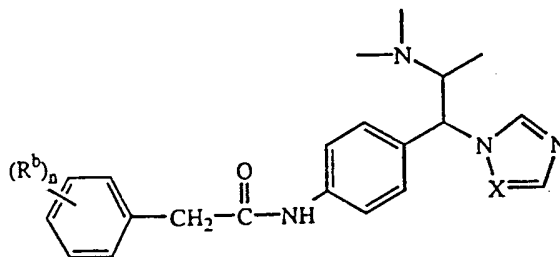


Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
153 (B1)	N; CH ₃	216 (B3)	CH; 2-chinoxalinylyl
154 (B2)	N; C(CH ₃)=CHC ₆ H ₅ ; (E)	217 (B2)	CH; 3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-2-yl
155 (B2)	N; CH=CHC ₆ H ₅ ; (E)	218 (B6a)	CH; (CH ₂) ₃ C(=O)OH
156 (B2)	N; C(CH ₃)=CH(3-Cl-C ₆ H ₄); (E)	219 (B6b)	CH; (CH ₂) ₃ C(=O)OC ₂ H ₅
157 (B2)	N; C(CH ₃)=CH(4-F-C ₆ H ₄); (E)	220 (B2)	CH; 5-bromo-2-furanylyl
158 (B2)	N; C(CH ₃)=CH(4-pyridinylyl); (E)	221 (B2)	CH; 3-F-C ₆ H ₄
159 (B2)	N; C(CH ₃)=CH(4-CF ₃ -C ₆ H ₄); (E)	222 (B3)	CH; C(CH ₃) ₂ [O(4-Cl-C ₆ H ₄)]
160 (B2)	N; CF=CHC ₆ H ₅ ; (Z)	223 (B3)	CH; CH ₂ -S-C ₆ H ₅
161 (B2)	N; 1,3-benzodioxolan-2-yl	224 (B3)	CH; (2-pyrimidinylthio)methyl
162 (B2)	N; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl	225 (B3)	CH; 5-methyl-2-pyrazinylyl
163 (B2)	CH; C ₂ H ₅	226 (B2)	CH; 3-methyl-2-furanylyl
164 (B4)	CH; CH(CH ₃)-CH ₂ (C ₆ H ₅)	227 (B3)	CH; 4-chinolinylyl
165 (B2)	CH; CH(CH ₃)-CH=CHC ₆ H ₅ ; (E)	228 (B3)	CH; 1,2-dihydro-2(1H)-pyridinon-3-yl
166 (B2)	CH; C ₆ H ₅	229 (B3)	CH; 1-isochinolinylyl
167 (B2)	CH; 2-benzofuranylyl	230 (B2)	CH; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl

Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
168 (B2)	CH; 2-benzothieryl	231 (B2)	CH; 3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃
169 (B2)	CH; 2-furanyl	232 (B2)	CH; 1,3-benzodioxolan-5-yl
170 (B2)	CH; 2-pyrazinyl	233 (B3)	CH; 5-chinoxaliny
171 (B2)	CH; C(CH ₃)=C(C ₆ H ₅) (3-pyridinyl); (E+Z)	234 (B2)	CH; 1,4-benzodioxin-2-yl
172 (B2)	CH; 3-furanyl	235 (B2)	CH; 2-furanylmethyl
173 (B2)	CH; 3-thienyl	236 (B3)	CH; C(OH)(CH ₃) ₂
174 (B2)	CH; 1- cyklohexenyl	237 (B2)	CH; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin- 2-yl)methyl
175 (B2)	CH; 2,3-dihydro-1,4-benzo- dioxin-2-yl	238 (B2)	CH; 4-(C ₆ H ₅)-C ₆ H ₄
176 (B2)	CH; C(CH ₃)=C(C ₆ H ₅)(CH ₃); (E)	239 (B3)	CH; (4-pyridinylthio)methyl
177 (B5)	CH; H	240 (B3)	CH; (2-naftalenyl)methyl
178 (B2)	CH; 2-indolyl	241 (B3)	CH; 3-chinoliny
179 (B2)	CH; 2-naftalenyl	242 (B3)	CH; 3,5-dimethyl-4-isoxazolyl
180 (B2)	CH; 1-methyl-2-indenyl	243 (B2)	CH; 2,3-dihydro-1,4-benzoxathiin- 2-yl
181 (B2)	CH; 2-oxolanyl	244 (B3)	CH; 2-thienylmethyl
182 (B2)	CH; 1-naftalenyl	245 (B3)	CH; 3-thienylmethyl
183 (B2)	CH; OC ₂ H ₅	246 (B3)	CH; 1-naftalenylmethyl
184 (B2)	CH; 1-methylbenzotriazol-6-yl	247 (B3)	CH; 2-pyridinylmethyl
185 (B2)	CH; 3-oxolanyl	248 (B2)	CH; 1,3-benzodioxolan-2-yl
186 (B2)	CH; 2-fenyl-4-thiazolyl	249 (B3)	CH; CH(OH)-CH ₃
187 (B2)	CH; 2-thienyl	250 (B3)	CH; 5-methyl-3-fenyl-4-isoxazolyl
188 (B2)	CH; (CH ₂) ₂ CH ₂ Cl	251 (B3)	CH; 3-pyridinylmethyl
189 (B2)	CH; C(CH ₃)(C ₆ H ₅) ₂	252 (B2)	CH; 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8- tetramethyl-2-naftalenyl
190 (B2)	CH; 1-C ₆ H ₅ -cyklopropyl	253 (B2)	CH; 3,4-dihydro-2H-1-benzopyran- 3-yl
191 (B2)	CH; 1-C ₆ H ₅ -cyklopentyl	254 (B2)	CH; 2H-1-benzopyran-3-yl
192 (B2)	CH; cyklopentyl	255 (B2)	CH; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin- 6-yl)methyl
193 (B2)	CH; cyklohexyl	256 (B2)	CH; (5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8- tetramethyl-2-naftalenyl)methyl
194 (B3)	CH; 4-pyridinyl	257 (B1)	CH; CH ₃ ; (A)

Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
195 (B3)	CH; 1-methyl-2-pyrrolyl	258 (B1)	CH; CH ₃ ; (B)
196 (B3)	CH; 3-pyridinyl	259 (B8)	CH; CH ₂ (3-jod-4-azido-C ₆ H ₃); (B)
197 (B2)	CH; 2-methylcyklopropyl	260 (B8)	CH; CH ₂ (3-jod-4-azido-C ₆ H ₃); (A)
198 (B3)	CH; C≡C(C ₆ H ₅)	261 (B3)	CH; CH ₂ -NH-C(=O)-C ₆ H ₅
199 (B3)	CH; cyklopropyl	262 (B3)	CH; CH ₂ -NH-C(=O)-O-CH ₂ -C ₆ H ₅
200 (B2)	CH; 1-C ₆ H ₅ -cyklohexyl	263(B23)	CH; N(CH ₃)-CH ₂ -C ₆ H ₅
201 (B2)	CH; 1-methylcyklohexyl	264(B6a)	CH; CH ₂ -[1-(CH ₂ COOH) cyklopentyl]
202 (B2)	CH; 2-methylcyklohexyl	265(B6a)	CH; (CH ₂) ₂ -C(=O)-OH
203 (B3)	CH; C(CH ₃)=C(C ₆ H ₅)-C ₂ H ₅ ; (Z)	266(B30)	CH; NH ₂
204 (B2)	CH; 2-fenylcyklopropyl; kys. štavelová (1:1)	267(B23)	CH; NH-CH ₃
205 (B2)	CH; 3,4-dihydro-2(1H)- chinolinon-6-yl	268(B23)	CH; NH-C(CH ₃) ₂
206 (B2)	CH; OC ₆ H ₅	269(B23)	CH; NH-CH ₂ -C ₆ H ₅
207 (B3)	CH; C(CH ₃)=C(C ₆ H ₅)(2- furanyl);(E)	270(B23)	CH; NH-(3-pyridinyl)
208 (B3)	CH; 2-pyridinyl	271(B23)	CH; NH-(2-pyrazinyl)
209 (B2)	CH; CH(CH ₃)CH ₃	272(B31)	CH; NH-(1-naftalenyl)
210 (B3)	CH; CH ₂ -S-CH ₂ C ₆ H ₅	273(B23)	CH; NH-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)
211 (B3)	CH; CH ₂ -OC ₆ H ₅	274(B23)	CH; NH-(2-pyridinyl)
212 (B3)	CH; CH ₂ -OCH ₃	275(B23)	CH; NH-(4-pyridinyl)
213 (B3)	CH; CH ₂ -NH-C ₆ H ₅	276(B23)	CH; NH-(6-benzodioxanyl)
214 (B3)	CH; 6-chinoxaliny	277(B23)	CH; NH-(1-CH ₃ -2-benzimidazolyl)
215 (B3)	CH; 2-chinoliny		

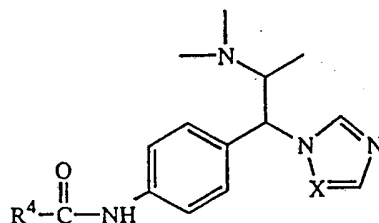
Tabulka 5



Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
278	B2	N	3-OCH ₃ ;4-OCH ₃ ; (A)	301	B3	CH	3-OC ₂ H ₅ ; 4-OC ₂ H ₅ ; (B)

Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č.	Př. č.	X	(R ^b) _n ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
279	B3	N	3-Cl; 4-OCH ₃ ; (A)	302	B3	CH	3,4,5-(OCH ₃) ₃ ; (A)
280	B3	N	3-CH ₃ ; 4-CH ₃ ; (B)	303	B3	CH	3-Cl; 4-OH; (A)
281	B3	N	4-OCH ₃ ; 3-CH ₃ ; (B)	304	B2	CH	3-Cl; 4-OCH ₃ ; (A)
282	B3	N	3-CH ₃ ; 4-CH ₃ ; (A)	305	B3	CH	3-Cl; 4-OCH ₃ ; (B)
283	B3	N	4-Cl; (B)	306	B3	CH	3-CH ₃ ; 4-CH ₃ ; (B)
284	B3	N	3-Cl; 4-OH; (A)	307	B3	CH	3-Cl; 4-OH; (B)
285	B3	N	3-OC ₂ H ₅ ; 4-OC ₂ H ₅ ; (A)	308	B3	CH	3-CH ₃ ; 4-CH ₃ ; 5-CH ₃ ; (A)
286	B3	N	3-CH ₃ ; 4-OCH ₃ ; (A)	309	B3	CH	3-CH ₃ ; 4-CH ₃ ; 5-CH ₃ ; (B)
287	B3	N	3-OCH ₃ ; 4-OCH ₃ ; (B)	310	B3	CH	3-OCH ₃ ; 4-Cl; (A)
288	B3	N	3-Cl; 4-OCH ₃ ; (B)	311	B3	CH	3-OCH ₃ ; 4-Cl; (B)
289	B3	N	3-Cl; 4-OH; (B)	312	B3	CH	3-CH ₃ ; 4-OCH ₃ ; (A)
290	B3	N	3-CH ₃ ; 4-CH ₃ ; 5-CH ₃ ; (A)	313	B3	CH	3-CH ₃ ; 4-OCH ₃ ; (B)
291	B3	N	3-CH ₃ ; 4-CH ₃ ; 5-CH ₃ ; (B)	314	B3	CH	3-OCH ₃ ; 4-CH ₃ ; (A)
292	B3	N	3,4,5-(OCH ₃) ₃ ; (B)	315	B3	CH	3-OCH ₃ ; 4-CH ₃ ; (B)
293	B3	N	3-OC ₂ H ₅ ; 4-OC ₂ H ₅ ; (B)	316	B3	CH	4-OCH(CH ₃) ₂ ; (B)
294	B3	N	3-OCH ₃ ; 4-CH ₃ ; (A)	317	B3	CH	4-N(CH ₃) ₂ ; (A)
295	B3	N	3-OCH ₃ ; 4-CH ₃ ; (B)	318	B3	CH	3-OCH ₃ ; 4-OCH ₃ ; (A)
296	B3	N	3-OCH ₃ ; 4-Cl; (A)	319	B3	CH	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ ; (A)
297	B3	N	3-OCH ₃ ; 4-Cl; (B)	320	B3	CH	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃ ; (B)
298	B10	N	3-Cl; 4-OH; (A,A)	321	B3	CH	4-OCH(CH ₃) ₂ ; (A)
299	B10	N	3-Cl; 4-OH; (A,B)	784	B34	N	4-Cl; (B,A)
300	B3	CH	3-OC ₂ H ₅ ; 4-OC ₂ H ₅ ; (A)	785	B34	N	4-Cl; (B,B)

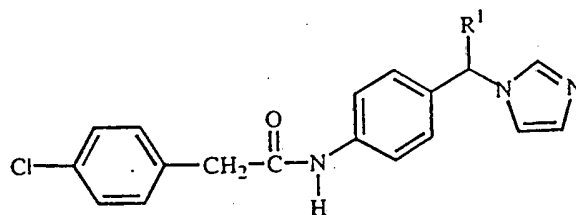
Tabulka 6



Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
322 (B3)	N; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl; (A)	339 (B3)	CH; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)methyl; (B)
323 (B2)	N; OC ₆ H ₅ ; (A)	340 (B2)	CH; (1,3-benzodioxolan-5-yl)methyl; (A)
324 (B2)	N; 3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃ ; (A)	341 (B3)	CH; 3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃ ; (A)

Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
325 (B2)	N; (1,3-benzodioxolan-5-yl)- methyl; (A)	342 (B3)	CH; 3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃ ; (B)
326 (B3)	N; (CH ₂) ₃ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (A)	343 (B2)	CH; OC ₆ H ₅ ; (A)
327 (B3)	N; 3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃ ; (B)	344 (B2)	CH; OC ₆ H ₅
328 (B3)	N; (CH ₂) ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (B)	345 (B5)	CH; H; (A)
329 (B3)	N; (CH ₂) ₃ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (B)	346 (B3)	CH; (CH ₂) ₂ (4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄); (A)
330 (B3)	N; (1,3-benzodioxolan-5- yl)methyl; (B)	347 (B9)	CH; 4-methylpiperazinyl; (A)
331 (B5)	N; H; (B)	348 (B3)	CH; (CH ₂) ₂ (4-OC ₂ H ₅ -C ₆ H ₄)
332 (B3)	N; C(CH ₃)=CH(C ₆ H ₅); [B-(E)]	349 (B9)	CH; 4-methylpiperazinyl; (B)
333 (B3)	N; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin- 6-yl)methyl; (B)	350 (B3)	CH; CH[O(2-OCH ₃ -C ₆ H ₄)]; (A)
334 (B2)	N; OC ₆ H ₅ ; (B)	351 (B3)	CH; CH[O(2-OCH ₃ -C ₆ H ₄)]; (B)
335 (B5)	N, H; (A)	352 (B3)	CH; (4-CH ₃ -piperazinyl)methyl; (A)
336 (B3)	CH; (CH ₂) ₃ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (B)	353 (B3)	CH; (4-CH ₃ -piperazinyl)methyl; (B)
337 (B3)	CH; (1,3-benzodioxolan-5-yl)- methyl; (B)	354 (B3)	CH; (4-CH ₃ -piperazinyl)ethyl
338 (B3)	CH; (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin- 6-yl)methyl; (A)		

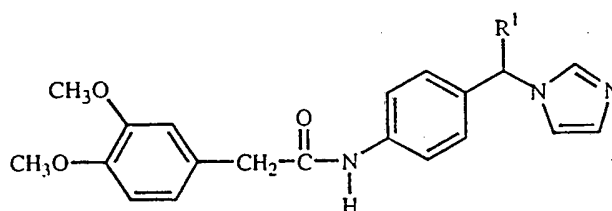
Tabulka 7



Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
355 (B2)	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	367 (B2)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; (A)
356 (B3)	4-Cl-C ₆ H ₄	368 (B2)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; (B)
357 (B2)	C ₆ H ₅	369 (B2)	CH(S-C ₆ H ₅)CH ₃ ; (B)
358 (B2)	CH ₃	370 (B2)	CH(O-C ₆ H ₅)CH ₃ ; (A)
359 (B2)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	371 (B2)	CH(CH ₃)CH ₂ CN; (A+B)
360 (B2)	CH ₂ -C(CH ₃) ₃	372 (B2)	C ₂ H ₅
361 (B2)	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	373 (B2)	5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8- tetramethyl-2-naftalenyl

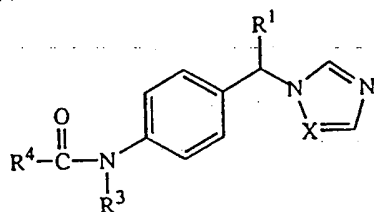
Sl. č. (Př. č.)	R ¹ : stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ¹ : stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
362 (B2)	cyklohexyl	374 (B2)	CH(CH ₃)C ₃ H ₇ ; (B)
363 (B2)	(CH ₂) ₂ CH ₃	375 (B2)	CH ₂ [N(CH ₃) ₂]
364 (B2)	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	376 (B2)	CH(S-C ₆ H ₅)CH ₃ ; (A)
365 (B2)	C(CH ₃) ₃	377 (B2)	CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅
366 (B3)	1-(1-piperidiny)ethyl; (A)		

Tabulka 8



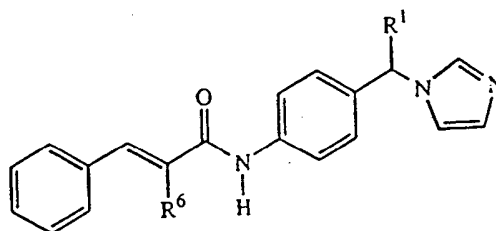
Sl. č. (Př. č.)	R ¹ : stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ¹ : stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
378 (B2)	CH(C ₃ H ₇) ₂	399 (B3)	CH[N(CH ₃)(CH ₂ C ₆ H ₅)]CH ₃
379 (B3)	CH(CH ₃)[N(CH ₃) ₂]; (B)	400 (B19)	CH[NH(CH ₃)]CH ₃ ; (A)
380 (B3)	CH ₂ [N(CH ₃) ₂]	401 (B19)	CH[NH(CH ₃)]CH ₃ ; (B); hydrate (1:1)
381 (B3)	CH[C(=O)OC ₂ H ₅]CH ₃ ; (A)	402 (B20)	CH(OH)CH ₃ ; (B) : hydrát (1:1)
382 (B3)	CH[C(=O)OC ₂ H ₅]CH ₃ ; (B)	403 (B18)	(CH ₂) ₂ (OH)
383 (B3)	CH[N(C ₂ H ₅) ₂]CH ₃ ; (B)	404 (B21)	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃ ; (A)
384 (B3)	CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁ ; (A)	405 (B21)	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₃ ; (B)
385 (B3)	CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁ ; (B)	406 (B3)	CH[N(CH ₃)(C ₄ H ₉)]CH ₃ ; (A)
386 (B18)	CH(CH ₃)CH ₂ OH; (A)	407 (B3)	CH[N(CH ₃)[(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂]]CH ₃ ; (A)
387 (B3)	CH[N(C ₂ H ₅) ₂]CH ₃ ; (A)	408 (B3)	1-(4-morfoliny)ethyl; (A)
388 (B3)	CH[N(CH ₃) ₂]C ₂ H ₅ ; (B)	409 (B3)	1-(4-morfoliny)ethyl; (B)
389 (B3)	[1-CH ₃ -2-(1-piperidiny)]C ₂ H ₅ ; (B)	410 (B3)	1-methyl-3-piperidiny; (A)
390 (B3)	[1-CH ₃ -2-(1-piperidiny)]C ₂ H ₅ ; (A)	411 (B3)	1-methyl-2-piperidiny; (A)
391 (B3)	CH(CH ₃)[CH ₂ [N(CH ₃) ₂]]; (B)	412 (B3)	1-(4-methyl-1-piperaziny)ethyl; (A); hydrát (1:1)
392 (B3)	CH(CH ₃)[CH ₂ [N(CH ₃) ₂]]; (A)	413 (B3)	CH[N(CH ₃)(C ₃ H ₇)]CH ₃ ; (A)
393 (B3)	[1-N(CH ₃) ₂]C ₃ H ₇ ; (A)	414 (B3)	CH[N(CH ₃)(C ₃ H ₇)]CH ₃ ; (B)
394 (B18)	(1-CH ₃)C ₂ H ₅ OH; (B)	415 (B3)	CH[N(CH ₃)[(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅]]CH ₃
395 (B3)	CH ₂ C(=O)OC ₂ H ₅	416 (B3)	CH[N(CH ₃)(C ₂ H ₅)]CH ₃ ; (A)
396 (B3)	CH[N(CH ₃)(CH ₂ C ₆ H ₅)]CH ₃ ; (B)	417 (B3)	CH[OC(=O)N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂]CH ₃ ; (A)
397 (B17)	CH ₂ OCH ₃	418 (B3)	CH[N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂]CH ₃ ; (B)
398 (B3)	CH[N(CH ₃)(CH ₂ C ₆ H ₅)]CH ₃ ; (A)	419 (B3)	CH[N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂]CH ₃ ; (A)

Tabulka 9



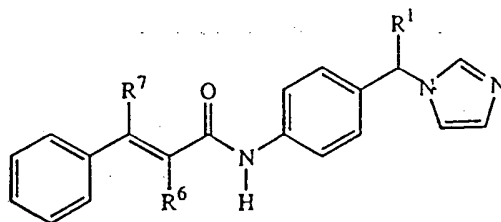
Sl. č.	Př. č.	X	R ¹	R ³	X; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
420	B3	CH	C ₆ H ₅	H	CH(OH)C ₆ H ₅
421	B2	CH	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	C(CH ₃)=CHC ₆ H ₅ ; (E)
422	B2	CH	CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	C(CH ₃)=CHC ₆ H ₅ ; (E)
423	B3	CH	4-Cl-C ₆ H ₄	H	CH(OH)C ₆ H ₅
424	B2	CH	C ₆ H ₅	H	2-pyrazinyl
425	B2	CH	C ₆ H ₅	H	2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl
426	B2	CH	C ₆ H ₅	H	(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)-methyl
427	B2	CH	CH(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃)
428	B3	CH	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃	H	CH ₂ (3,4,5-triOCH ₃ -C ₆ H ₃); (B)
429	B3	CH	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃	H	(CH ₂) ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (B)
430	B3	CH	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃	H	(CH ₂) ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (A)
431	B3	CH	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃	H	(CH ₂) ₃ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (A); kys. štavelová (1:1)
432	B3	CH	2-butyl	H	CH ₂ (3-OCH ₃ -4-OH-C ₆ H ₃)
433	B3	CH	CH ₂ [N(CH ₃) ₂]	H	CH ₂ (3,4-diCH ₃ -C ₆ H ₃)
434	B3	CH	CH ₂ [N(CH ₃) ₂]	H	3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃
435	B2	CH	CH ₂ [N(CH ₃) ₂]	H	OC ₆ H ₅
436	B9	CH	CH ₂ [N(CH ₃) ₂]	H	4-methyl-1-piperazinyl
437	B2	N	CH(CH ₃)[N(CH ₃) ₂]	CH ₃	CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (B)
438	B2	N	CH(CH ₃)[N(CH ₃) ₂]	CH ₃	CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (A)
439	B2	CH	CH(CH ₃)[N(CH ₃) ₂]	CH ₃	CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (A)

Tabulka 10



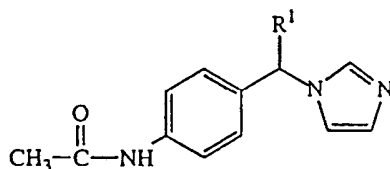
Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; R ⁶ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; R ⁶ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
440 (B2)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; H	472 (B3)	CH(CH ₃) ₂ ; cyklopentyl; (E)
441 (B2)	3-Cl-C ₆ H ₄ ; H	473 (B3)	CH(CH ₃) ₂ ; cyklohexyl; (E)
442 (B2)	3-F-C ₆ H ₄ ; H	474 (B2)	CH ₂ CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃ ; (E)
443 (B2)	4-F-C ₆ H ₄ ; H	475 (B2)	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃ ; (E)
444 (B2)	C ₆ H ₅ ; C ₆ H ₅	476 (B2)	CH ₂ C(CH ₃) ₃ ; CH ₃ ; (E); hydrát: (2:1)
445 (B2)	C ₆ H ₅ ; CH ₃	477 (B2)	1,3-dioxan-5-yl; CH ₃ ; (E)
446 (B2)	4-F-C ₆ H ₄ ; CH ₃	478 (B2)	CH(C ₂ H ₅) ₂ ; CH ₃ ; (E)
447 (B2)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; C ₆ H ₅	479 (B2)	CH=CH-CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃ ; (E,E)
448 (B2)	3-Cl-C ₆ H ₄ ; CH ₃	480 (B2)	CH(CH ₃)C ₂ H ₅ ; CH ₃ ; (E)
449 (B2)	3-Cl-C ₆ H ₄ ; C ₆ H ₅	481 (B2)	C(CH ₃) ₃ ; CH ₃ ; (E)
450 (B2)	4-F-C ₆ H ₄ ; C ₆ H ₅	482 (B2)	CH(CH ₃)C ₃ H ₇ ; CH ₃ ; [A-(E)]
451 (B2)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; CH ₃	483 (B2)	CH(S-C ₆ H ₅)CH ₃ ; CH ₃ ; (A)
452 (B2)	C ₆ H ₅ ; C ₂ H ₅	484 (B2)	CH(S-C ₆ H ₅)CH ₃ ; CH ₃ ; (B)
453 (B2)	C ₆ H ₅ ; C ₃ H ₇	485 (B2)	CH(C ₆ H ₅) ₂ ; CH ₃ ; (E)
454 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; C ₆ H ₅	486 (B2)	CH(C ₃ H ₇) ₂ ; CH ₃ ; (E)
455 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃ ; (E)	487 (B2)	CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁ ; CH ₃ ; [A-(E)]
456 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; 2-CH ₃ -C ₆ H ₄	488 (B2)	CH(CH ₃)C ₅ H ₁₁ ; CH ₃ ; [B-(E)]
457 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; C ₂ H ₅	489 (B2)	CH(C ₆ H ₅)CH ₃ ; CH ₃ ; [A-(E)]
458 (B10)	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃ ; (+)-[A-(E)]	490 (B2)	CH(C ₆ H ₅)CH ₃ ; CH ₃ ; [B-(E)]
459 (B10)	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃ ; (-)-[B-(E)]	491 (B2)	5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8- tetrahydro-2-naftalenyl; CH ₃ ; (E)
460 (B2)	C ₂ H ₅ ; CH ₃ ; (E)	492 (B2)	CH(C ₂ H ₅)C ₅ H ₁₁ ; CH ₃ ; [A-(E)]
461 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; F; (E)	493 (B2)	CH(C ₂ H ₅)C ₄ H ₉ ; CH ₃ ; (E)
462 (B2)	C ₄ H ₉ ; CH ₃ ; (E)	494 (B2)	CH(C ₂ H ₅)C ₅ H ₁₁ ; CH ₃ ; [B-(E)]
463 (B2)	cyklohexyl; CH ₃ ; (E)	495 (B2)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; CH ₃ ; [A-(E)]
464 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; C ₃ H ₇ ; (E)	496 (B3)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; CH ₃ ; [B-(E)]
465 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; C ₄ H ₉ ; (E)	497 (B2)	C ₆ H ₅ ; H
466 (B2)	CH ₃ ; CH ₃ ; (E)	498 (B2)	H; H
467 (B2)	C ₃ H ₇ ; CH ₃ ; (E)	499 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; H
468 (B2)	cyklohexyl; C ₆ H ₅ ; (E)	500 (B2)	4-Br-C ₆ H ₄ ; H
469 (B2)	cyklopropyl; CH ₃ ; (E)	501 (B2)	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ ; H
470 (B2)	cyklopentyl; CH ₃ ; (E)	502 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; H; (E)
471 (B3)	CH(CH ₃) ₂ ; CH(CH ₃) ₂ ; (E)	786 (B3)	2,5-diCl-C ₆ H ₃ ; CH ₃ ; (E)

Tabulka 11



Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; R ⁶ ; R ⁷ stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; R ⁶ ; R ⁷ stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
503 (B2)	C ₆ H ₅ ; H; C ₆ H ₅	512 (B2)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; H; CH ₃
504 (B2)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; H; C ₆ H ₅	513 (B3)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; H; C ₄ H ₉
505 (B2)	3-Cl-C ₆ H ₄ ; H; C ₆ H ₅	514 (B3)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; H; cyklohexyl; (E+Z)
506 (B2)	4-F-C ₆ H ₄ ; H; C ₆ H ₅	515 (B3)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; H; CH(CH ₃) ₂ ; (E+Z)
507 (B2)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; H; C ₂ H ₅	516 (B2)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; H; 3-pyridinyl
508 (B2)	4-F-C ₆ H ₄ ; H; CH ₃	517 (B2)	4-F-C ₆ H ₄ ; H; 3-pyridinyl
509 (B2)	H; H; C ₆ H ₅	518 (B3)	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃ ; 3-thienyl; (E+Z)
510 (B2)	CH ₃ ; H; C ₆ H ₅	519 (B3)	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃ ; C ₃ H ₇ ; (E+Z)
511 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; H; C ₆ H ₅	520 (B3)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; H; 3,5-diCl-C ₆ H ₃

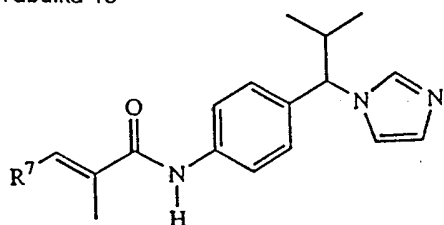
Tabulka 12



Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; stereochemický deskriptor pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; stereochemický deskriptor pokud není racemická a/nebo adiční sůl
521 (B17)	CH(CH ₃) ₂	548 (B1)	CH ₂ N(CH ₃) ₂
522 (B1)	3-Cl-C ₆ H ₄	549 (B1)	CH(C ₂ H ₅)(n-C ₄ H ₉)
523 (B1)	3-F-C ₆ H ₄	550 (B17)	1-(ethoxykarbonyl)ethyl
524 (B1)	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	551 (B1)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; (A); hydrát (1:1)
525 (B1)	cyklohexyl	552 (B1)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; (B)
526 (B17)	cyklopropyl	553 (B1)	CH(CH ₃)[CH ₂ (C ₆ H ₅)]
527 (B17)	cyklopentyl	554 (B1)	CH[N(C ₂ H ₅) ₂]CH ₃ ; (A)
528 (B17)	(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	555 (B1)	CH[N(C ₂ H ₅) ₂]CH ₃ ; (B)
529 (B17)	CH ₂ C(CH ₃) ₃	556 (B1)	CH[N(C ₂ H ₅) ₂]CH ₃
530 (B17)	1,3-dioxan-5-yl	557 (B1)	CH[N(CH ₃) ₂]C ₂ H ₅ ; (A)
531 (B1)	CH(C ₂ H ₅) ₂	558 (B1)	CH[N(CH ₃) ₂]C ₂ H ₅ ; (B)

Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; stereochemický deskriptor pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; stereochemický deskriptor pokud není racemická a/nebo adiční sůl
532(B17)	CH=CH-CH(CH ₃) ₂	559 (B1)	CH[N(CH ₃) ₂]C ₂ H ₅
533 (B1)	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	560 (B1)	(ethoxykarbonyl)methyl
534 (B1)	C(CH ₃) ₃	561(B17)	CH[N(CH ₃)(CH ₂ -C ₆ H ₅)]CH ₃
535 (B1)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; hydrát (1:1)	562 (B1)	CH[N(CH ₃)(<i>n</i> -C ₄ H ₉)]CH ₃
536 (B1)	CH(CH ₃)(<i>n</i> -C ₃ H ₇)	563 (B1)	CH[N(CH ₃)[(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂]]CH ₃
537 (B1)	1-(1-piperidinyl)ethyl	564(B17)	1-(4-morfolinyl)ethyl
538 (B1)	CH(S-C ₆ H ₅)CH ₃ ; (A+B)	565 (B1)	CH[N(CH ₃) ₂]C ₂ H ₅
539 (B1)	CH(O-C ₆ H ₅)CH ₃	566 (B1)	CH[N(CH ₃)(C ₂ H ₅)]CH ₃
540 (B1)	CH(CH ₃)CH ₂ CN	567 (B1)	1-methyl-3-piperidinyl
541 (B1)	CH(C ₆ H ₅) ₂	568 (B1)	1-methyl-2-piperidinyl; (A)
542 (B1)	CH(C ₂ H ₅)(<i>n</i> -C ₃ H ₇)	569 (B1)	1-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl
543 (B1)	CH(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂	570 (B1)	CH[N(CH ₃)(<i>n</i> -C ₃ H ₇)]CH ₃
544(B17)	CH(C ₆ H ₅)CH ₃	571 (B1)	CH[N(CH ₃)(C ₂ H ₅ -C ₆ H ₅)]CH ₃
545(B17)	5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8- tetrahydro-2-naftalenyl	572 (B1)	CH[N(CH ₂ -C ₆ H ₅) ₂]CH ₃
546(B17)	CH(CH ₃)(<i>n</i> -C ₅ H ₁₁)	573 (B1)	CH[OC(=O)N(CH ₂ -C ₆ H ₅) ₂]CH ₃
547(B17)	CH(C ₂ H ₅)(<i>n</i> -C ₅ H ₁₁)	787(B17)	2,5-diCl-C ₆ H ₃

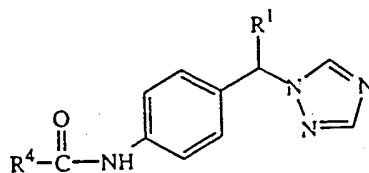
Tabulka 13



Sl. č. (Př. č.)	R ⁷ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ⁷ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
574 (B2)	CH ₃ ; (E)	594 (B2)	2-furanyl; (E)
575 (B3)	3-pyridinyl; (E)	595 (B2)	2-thienyl; (E)
576 (B3)	4-pyridinyl; (E)	596 (B2)	3-thienyl; (E)
577 (B2)	3-Cl-C ₆ H ₄ ; (E)	597 (B3)	H
578 (B2)	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	598 (B2)	2(1 <i>H</i>)-quinolinone-6-yl; (E); hydrát (2:1)
579 (B2)	4-Cl-C ₆ H ₄ ; (E)	599 (B2)	2-methyl-2 <i>H</i> -benzotriazol-5-yl; (E)
580 (B2)	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ ; (E)	600 (B2)	2-benzofuranyl; (E)
581 (B2)	cyklohexyl; (E)	601 (B2)	5-methyl-2-furanyl; (E)
582 (B2)	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ ; (E)	602 (B2)	1-methyl-1 <i>H</i> -benzotriazol-6-yl; (E)

Sl. č. (Př. č.)	R ⁷ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ⁷ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
583 (B2)	4-F-C ₆ H ₄ ; (E)	603 (B2)	2(1H)-chinolin-4-yl; (E)
584 (B2)	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ ; (E)	604 (B3)	2-pyridinyl; (E)
585 (B2)	2-F-C ₆ H ₄ ; (E)	605 (B3)	1-methyl-2-pyrrolyl
586 (B2)	3-F-C ₆ H ₄ ; (E)	606 (B2)	2,3,5,6-tetra(F)-4-(OC ₂ H ₅)fenyl; (E)
587 (B2)	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅ ; (E)	607 (B2)	2,4-di(F)-C ₆ H ₃ ; (E)
588 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; (E)	608 (B2)	3-Br-4-F-C ₆ H ₃ ; (E)
589 (B2)	CH ₂ C ₆ H ₅ ; (E)	609 (B2)	2-F-4-CF ₃ -C ₆ H ₃ ; (E)
590 (B2)	6-chinolinyl; (E)	610 (B3)	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ ; (E)
591 (B2)	2-naftalenyl; (E)	611 (B16)	4-NH ₂ -C ₆ H ₄ ; (E)
592 (B2)	4-chinolinyl; (E); hydrát (2:1)	612 (B3)	4-(NHC(=O)CH ₃)-C ₆ H ₄ ; (E)
593 (B2)	1-naftalenyl; (E)		

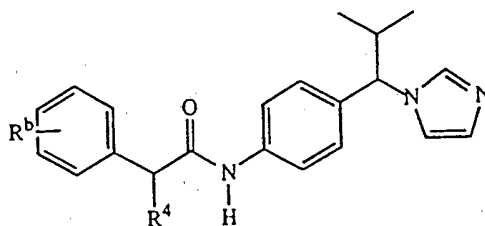
Tabulka 14



Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ¹ ; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
613 (B1)	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ ; CH ₃	632 (B2)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; C(CH ₃)=CHC ₆ H ₅ ; [A-(E)]
614 (B2)	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ ; CH ₂ C ₆ H ₅	633 (B1)	CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ ; CH ₃
615 (B1)	3-F-C ₆ H ₄ ; CH ₃	634 (B2)	CH(CH ₃)CH ₂ C ₆ H ₅ ; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)
616 (B1)	3-F-C ₆ H ₄ ; CH ₃	635 (B15)	1-(methyl-1-piperidinyl)ethyl; CH ₃
617 (B2)	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ ; CH=CHC ₆ H ₅ ; (E)	636 (B2)	1-(methyl-1-piperidinyl)ethyl; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)
618 (B2)	3-F-C ₆ H ₄ ; CH=CHC ₆ H ₅ ; (E)	637 (B1)	CH(CH ₃)(<i>n</i> -C ₃ H ₇); CH ₃
619 (B2)	3-F-C ₆ H ₄ ; CH ₂ C ₆ H ₅	638 (B2)	CH(CH ₃)(<i>n</i> -C ₃ H ₇); CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)
620 (B2)	3-F-C ₆ H ₄ ; C(CH ₃)=CHC ₆ H ₅ ; (E); nitrát (1:1)	639 (B3)	CH(CH ₃)(<i>n</i> -C ₃ H ₇); CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃)
621 (B2)	CH(C ₂ H ₅) ₂ ; 1,3-benzodioxolan-2-yl	640 (B3)	CH(CH ₃)C ₂ H ₅ ; CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃)
622 (B1)	CH ₂ C(CH ₃) ₃ ; CH ₃	641 (B1)	C(CH ₃) ₃ ; CH ₃
623 (B2)	CH ₂ C(CH ₃) ₃ ; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)	642 (B3)	C(CH ₃) ₃ ; CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); hydrát (1:1)
624 (B2)	CH[C(=O)OC ₂ H ₅]CH ₃ ; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)	643 (B1)	CH(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ ; CH ₃

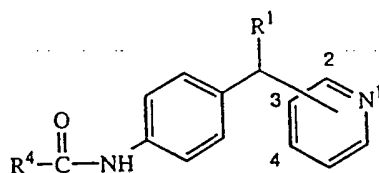
Sl. č. (Př. č.)	R ¹ , R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ¹ , R ⁴ ; stereochemický deskriptor pokud není racemická a/nebo adiční sůl
625 (B1)	CH(CH ₃)C ₂ H ₅ ; CH ₃	644 (B2)	CH(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ ; CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃)
626 (B2)	CH(CH ₃)C ₂ H ₅ ; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)	645 (B1)	CH[N(CH ₃) ₂]C ₂ H ₅ ; CH ₃ ; (A)
627 (B1)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; CH ₃ ; (A)	646 (B3)	CH[N(CH ₃) ₂]C ₂ H ₅ ; CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (A)
628 (B2)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄); (A)	647 (B1)	CH[N(C ₂ H ₅) ₂]CH ₃ ; CH ₃ ; (A)
629 (B3)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; (CH ₂) ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (A)	648 (B1)	CH[N(C ₂ H ₅) ₂]CH ₃ ; CH ₃ ; (A+B)
630 (B3)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; CH ₂ (3,4,5-triOCH ₃ -C ₆ H ₂); (A)	649 (B3)	CH[N(C ₂ H ₅) ₂]CH ₃ ; CH ₂ (3,4-diOCH ₃ -C ₆ H ₃); (A)
631 (B15)	CH[N(CH ₃) ₂]CH ₃ ; CH ₃ ; (B)		

Tabulka 15



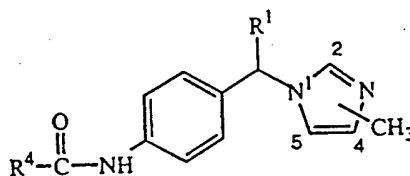
Sl. č. (Př. č.)	R ⁴ , R ^{4b} ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	R ⁴ , R ^{4b} ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
650 (B2)	H; H	661 (B2)	cyklohexyl; H
651 (B2)	H; 4-Cl	662 (B2)	H; 4-OCH ₃
652 (B2)	H; 3-Cl	663 (B2)	H; 4-OC ₂ H ₅
653 (B2)	H; 4-F	664 (B2)	H; 2-Cl
654 (B2)	H; 3-CF ₃	665 (B2)	H; 3-OCH ₃
655 (B2)	C ₆ H ₅ ; H	666 (B3)	H; 4-CH ₃
656 (B2)	H; 3-F	667 (B3)	H; 3-OH
657 (B2)	CH ₃ ; H	668 (B3)	H; 4-OH
658 (B2)	CH(CH ₃) ₂ ; H	669 (B3)	OH; 4-Cl
659 (B2)	cyklopentyl; H	670 (B3)	OCH ₃ ; H; [R-(R*,R*)]+[R-(R*,S*)]
660 (B2)	C ₂ H ₅ ; H		

Tabulka 16



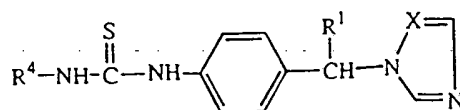
Sl. č. (Př. č.)	poloha pyridinyly	R ¹ ; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	poloha pyridinyly	R ¹ ; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
671(B14)	3	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃	684 (B3)	3	4-Cl-C ₆ H ₄ ; CH=C(C ₆ H ₅)(3-Cl-C ₆ H ₄)
672 (B2)	3	C ₆ H ₅ ; CH=CH-C ₆ H ₅	685 (B2)	4	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)
673(B12)	3	4-Cl-C ₆ H ₄ ; CH ₃	686 (B3)	3	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)
674 (B2)	3	4-Cl-C ₆ H ₄ ; CH=CH-C ₆ H ₅	687 (B2)	2	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)
675 (B2)	3	C ₆ H ₅ ; C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅	688(B13)	2	OH; CH ₃
676 (B2)	3	4-Cl-C ₆ H ₄ ; CH=C(C ₆ H ₅) ₂	689(B13)	3	OH; CH ₃
677 (B3)	4	4-Cl-C ₆ H ₄ ; CH=CC ₆ H ₅) ₂	690(B31)	3	CH(CH ₃) ₂ ; NH(3-F-C ₆ H ₄)
678 (B2)	3	3-F-C ₆ H ₄ ; CH=CH-C ₆ H ₅	691(B31)	2	CH(CH ₃) ₂ ; NH(3-F-C ₆ H ₄)
679 (B2)	3	CH(CH ₃) ₂ ; C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅ ; (E)	692(B31)	4	CH(CH ₃) ₂ ; NH(3-F-C ₆ H ₄)
680 (B3)	2	4-Cl-C ₆ H ₄ ; CH=C(C ₆ H ₅) ₂	788 (B3)	4	H; CH=C(C ₆ H ₅)(3-Cl-C ₆ H ₄)
681 (B2)	4	CH(CH ₃) ₂ ; C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅ ; (E)	789 (B3)	4	CH(CH ₃) ₂ ; CH=C(C ₆ H ₅)(3-Cl-C ₆ H ₄)
682 (B2)	2	CH(CH ₃) ₂ ; C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅ ; (E)	790 (B3)	4	cyklohexyl CH=C(C ₆ H ₅)(3-Cl-C ₆ H ₄)
683 (B3)	3	4-Cl-C ₆ H ₄ ; CH=CH(3-Cl-C ₆ H ₄) ₂			

Tabulka 17



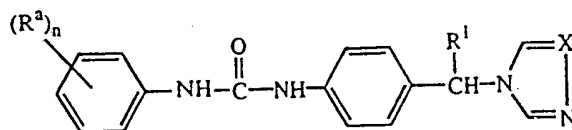
Sl. č. (Př. č.)	poloha methylu	R ¹ ; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl	Sl. č. (Př. č.)	poloha methylu	R ¹ ; R ⁴ ; stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl
693 (B2)	5	4-Cl-C ₆ H ₄ ; CH=C(C ₆ H ₅)(3-Cl-C ₆ H ₄); (E+Z)	695 (B2)	2	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)
694 (B1)	2	CH(CH ₃) ₂ ; CH ₃			

Tabulka 18



Sl. č.	Př. č.	R¹	R⁴	X	Stereochemický deskriptor, pokud není racemická a/nebo adiční sůl:
696	B31	CH(CH₃)₂	CH₃	CH	(A)
697	B31	CH(CH₃)₂	C₆H₅	CH	
698	B25	CH(CH₃)₂	C₆H₅-C(=O)-	CH	
699	B22a	CH(CH₃)₂	H	CH	
	B22b				
700	B31	CH(CH₃)₂	2F-C₆H₄	CH	
701	B31	CH(CH₃)₂	3F-C₆H₄	CH	
702	B25	CH(C₂H₅)₂	C₆H₅-C(=O)-	CH	
703	B22a	CH(C₂H₅)₂	H	CH	
704	B27	CH(CH₃)[N(CH₃)₂]	2-benzothiazolyl	CH	
705	B27	CH(C₂H₅)₂	2-benzothiazolyl	CH	
706	B27	CH(C₂H₅)₂	2-benzothiazolyl	N	
791	B25	2,5-diCl-C₆H₃	C₆H₅-C(=O)-	CH	
792	B22a	2,5-diCl-C₆H₃	H	H	

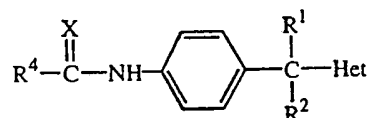
Tabulka 19



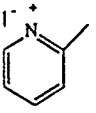
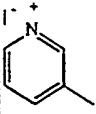
Sl. č.	Př. č.	(R²)ₙ	R¹	X	Stereochemický deskriptor, pokud není racemický
707	B31	4-(O-C₂H₅)	CH(CH₃)₂	CH	
708	B23	3,4-di(OCH₃)	CH(CH₃)₂	CH	
709	B31	2,5-di(F)	3-(CF₃)-C₆H₄	CH	
710	B31	2,5-di(F)	CH(C₂H₅)₂	CH	
711	B31	3-F	3-(CF₃)-C₆H₄	N	
712	B31	2,5-di(F)	CH(C₂H₅)₂	N	
713	B31	2-F	CH(C₂H₅)₂	CH	
714	B31	2-F	3-(CF₃)-C₆H₄	CH	
715	B31	2-F	CH(C₂H₅)₂	N	
716	B31	4-OCH₃	3-(CF₃)-C₆H₄	CH	

Sl. č.	Př. č.	(R ^a) _n	R ¹	X	Stereochemický deskriptor, pokud není racemický
717	B23	3,4-di(OCH ₃)	CH(CH ₃)[N(CH ₃) ₂]	N	(A)
718	B23	3,4-di(OCH ₃)	CH(C ₂ H ₅) ₂	N	
719	B23	3,4-di(OCH ₃)	CH(CH ₃)[N(CH ₃) ₂]	CH	(A)
720	B23	3,4-di(OCH ₃)	CH(CH ₃)[N(CH ₃) ₂]	N	(B)
721	B23	3,4-di(OCH ₃)	CH ₂ -N(CH ₃) ₂	CH	
722	B31	4-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH	
723	B31	3-F	CH(C ₂ H ₅) ₂	N	
724	B31	3-F	CH(C ₂ H ₅) ₂	CH	
725	B31	3-F	CH(CH ₃) ₂	N	
726	B31	2-F	CH(CH ₃) ₂	CH	
727	B7	3-NH ₂	CH(CH ₃) ₂	CH	
728	B31	2,5-di(F)	CH(CH ₃) ₂	CH	
729	B31	3-F	3-(CF ₃)-C ₆ H ₄	CH	
730	B31	3-CF ₃	CH(CH ₃) ₂	CH	
731	B31	3-F	4-Cl-C ₆ H ₄	CH	
732	B31	3,4-di(Cl)	CH(CH ₃) ₂	CH	
733	B31	3-OCH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH	
734	B31	2,4-di(F)	CH(CH ₃) ₂	CH	
735	B31	3-F	C ₆ H ₅	CH	
736	B31	3-CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH	
737	B31	3-NO ₂	CH(CH ₃) ₂	CH	
738	B31	3-Cl	CH(CH ₃) ₂	CH	
739	B31	4-Cl	CH(CH ₃) ₂	CH	
740	B31	4-F	CH(CH ₃) ₂	CH	
741	B31	3-F	CH(CH ₃) ₂	CH	
742	B31	H	CH(CH ₃) ₂	CH	

Tabulka 20

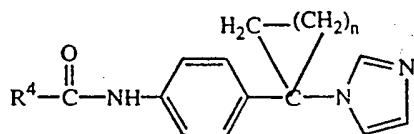


Sl. č. (Př. č.) ₁	R ¹	R ²	R ⁴	X	Het	Stereochemický deskriptor, pokud není racemický
743(B29)	CH(CH ₃) ₂	H	NH ₂	N-C ₆ H ₅	1H-1-imidazolyl	
744(B29)	CH(CH ₃) ₂	H	NH ₂	N-(3F-1	H-1-imidazolyl	

Sl. č. (Př. č.)	R ¹	R ²	R ⁴	X	Het	Stereochemický deskriptor, pokud není racemický
				C ₆ H ₄)		
745 (B2)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	O	1,2,4-triazol-1-yl	
746(B31)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	-NH-(3-F-C ₆ H ₄)	O	1H-1-imidazolyl	
747 (B1)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	O	1,2,4-triazol-1-yl	
748 (B1)	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	O	1,2,4-triazol-4-yl	
749 (B2)	CH(CH ₃) ₂	H	-C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅	O	1,2,4-triazol-4-yl	
750 (B1)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	O	1H-1-imidazolyl	
751 (B2)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	-C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅	O	1H-1-imidazolyl	(E)
752(B17)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O	1H-1-imidazolyl	
753 (B2)	CH ₃	CH ₃	-C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅	O	1H-1-imidazolyl	
754 (B1)	CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	O	1H-1-imidazolyl	
755 (B2)	CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	(4-Cl-C ₆ H ₄)-CH ₂ -	O	1H-1-imidazolyl	
756 (B1)	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	O	1H-1-imidazolyl	
757 (B1)	CH(C ₂ H ₅) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	O	1H-1-imidazolyl	
758 (B2)	CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	-C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅	O	1H-1-imidazolyl	(E)
759 (B1)	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	O	1H-1-imidazolyl	
760 (B1)	CH(CH ₃) ₂	n-C ₄ H ₉	CH ₃	O	1H-1-imidazolyl	
761 (B2)	CH(CH ₃) ₂	n-C ₄ H ₉	-C(CH ₃)=CH-C ₆ H ₅	O	1H-1-imidazolyl	(E)
762 (B2)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ -[3,4-di- (OCH ₃)-C ₆ H ₃]	O	1H-1-imidazolyl	
763 (B2)	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	O	1H-1-imidazolyl	
764(B28)	CH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	S	1H-1-imidazolyl	
765 (B9)	CH(C ₂ H ₅) ₂	n-C ₃ H ₇	CH ₃	O	1H-1-imidazolyl	
766 (B2)	CH(C ₂ H ₅) ₂	n-C ₃ H ₇	-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	O	1H-1-imidazolyl	
767 (B1)	CH(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	O	1H-1-imidazolyl	
768 (B2)	CH(C ₂ H ₅) ₂	C ₂ H ₅	-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	O	1H-1-imidazolyl	
769(B25)	OH	H	CH ₃	O		
770(B25)	OH	H	CH ₃	O		
771(B24)	OH	CH(CH ₃)- N(CH ₃) ₂	CH ₃	O	1-methyl-5- imidazolyl	
772(B24)	OH	CH(C ₂ H ₅) ₂	CH ₃	O	1-methyl-5- imidazolyl	

Sl. č. (Př. č.)	R ¹	R ²	R ⁴	X	Het	Stereochemický deskriptor, pokud není racemický
773(B31)	CH(CH ₃) ₂	H	-NH-(3-F-C ₆ H ₄)	O	2-methyl-1- imidazolyl	
793(B33)	4-Cl-C ₆ H ₄	H	H	O	1-methyl-5- imidazolyl	
794(B3)	4-Cl-C ₆ H ₄	OH	CH(OH)(3-Cl-C ₆ H ₄)	O	1-methyl-5- imidazolyl	
795(B3)	4-Cl-C ₆ H ₄	H	CH(OH)(3-Cl-C ₆ H ₄)	O	1-methyl-5- imidazolyl	
796(32)	2,5-diCl- C ₆ H ₃	H	-S-CH ₃	NH	1H-1-imidazolyl	
797(B29)	2,5-diCl- C ₆ H ₃	H	-NH-CH ₃	NH	1H-1-imidazolyl	HCl (1:2)

Tabulka 20



Sl. č. (Př. č.)	R ⁴	n
774 (B17)	-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	3
775 (B17)	CH ₃	3
776 (B17)	CH ₃	4

Tabulka 21 uvádí hodnoty experimentální analýzy pro uhlík, vodík a dusík některých sloučenin připravených v experimentální části shora

Tabulka 21

Sl. č.	C	H	N
17	64,0	6,2	12,7
18	63,8	6,3	13,0
20	63,5	6,7	12,8
21	64,2	6,6	12,8
30	72,3	8,3	8,4
52	72,0	8,1	9,3
53	68,7	8,6	12,2
61	74,2	8,2	10,0

Sl. č.	C	H	N
64	65,9	5,8	16,3
85	70,8	7,7	13,8
86	70,7	7,8	13,9
87	69,6	6,7	10,6
119	71,3	7,5	10,0
120	75,1	7,0	8,4
121	74,4	6,9	11,9
122	73,9	7,9	10,2

Sl. č.	C	H	N
123	74,0	7,9	10,3
125	74,3	8,1	10,0
131	64,7	5,7	15,2
142	69,6	6,8	11,0
143	62,7	5,2	10,3
145	71,4	7,0	15,2
147	72,1	7,0	15,4
148	52,6	5,0	11,5

Sl. č.	C	H	N
152	72,3	7,2	16,0
154	73,5	6,8	15,7
162	66,9	5,9	14,0
163	70,2	7,8	15,3
164	76,9	7,6	11,6
194	71,0	6,4	17,5
237	70,6	6,5	10,7
247	71,7	6,6	16,6
248	69,4	5,6	11,5
259	50,5	4,3	16,5
260	50,6	4,4	16,6
298	60,1	6,0	16,5
299	60,7	6,0	16,5
318	68,2	7,3	13,5
343	68,9	6,5	14,8
348	69,6	7,5	12,7
349	65,1	8,2	22,5
360	69,3	6,6	10,5
367	67,0	6,2	14,3
368	65,1	6,2	13,8
369	67,5	5,1	8,9
376	62,7	4,5	8,3
383	69,4	7,6	12,1
389	69,5	7,5	11,0
391	67,2	7,1	11,7
392	68,3	7,4	12,7
394	64,8	6,2	9,0
397	66,2	6,3	10,3
402	64,6	6,5	9,6
404	67,9	6,9	9,8
405	67,9	7,0	9,7
410	66,9	7,2	11,8
411	69,8	7,1	12,1
414	68,9	7,6	12,1
415	71,6	7,2	10,8

Sl. č.	C	H	N
417	71,2	6,0	9,0
419	75,1	6,4	9,5
420	75,2	5,5	11,0
425	72,9	5,1	10,2
426	72,9	5,5	9,6
438	65,5	7,2	16,1
445	79,6	5,9	10,7
454	79,9	6,3	10,0
455	77,0	7,0	11,7
456	79,5	6,7	9,5
457	77,3	7,4	11,2
458	76,5	7,1	11,5
459	76,3	7,1	11,5
460	75,4	6,6	12,0
461	72,0	6,0	11,3
462	77,0	7,3	11,2
463	78,1	7,4	10,4
464	77,1	7,6	10,7
465	77,5	7,8	10,4
466	75,6	6,3	12,6
467	76,9	7,0	11,7
468	80,8	6,8	9,0
469	77,4	6,5	11,7
470	77,8	7,1	10,8
471	77,6	7,7	10,9
472	78,2	7,5	10,1
482	77,2	7,6	10,8
483	73,5	6,0	9,1
484	73,7	6,2	9,1
485	81,8	5,9	8,6
497	78,7	5,6	10,8
502	75,9	6,6	12,0
511	79,7	6,4	9,9
512	72,8	5,2	9,6
513	74,8	6,2	8,9

Sl. č.	C	H	N
514	75,2	6,2	8,4
515	73,7	5,8	9,1
521	69,9	7,4	16,3
523	70,0	5,2	13,6
524	63,4	4,5	11,7
566	67,6	8,1	18,6
572	76,2	7,1	12,7
574	71,4	7,7	14,0
575	73,3	6,8	15,6
576	73,2	6,7	15,6
577	69,5	6,0	10,6
578	67,3	5,6	9,8
579	69,7	6,1	10,5
580	67,4	5,6	9,8
581	75,6	8,6	11,4
582	73,7	7,0	10,7
583	73,3	6,4	11,1
584	73,4	7,0	10,5
585	72,9	6,4	11,1
586	72,9	6,4	11,1
587	76,4	7,5	10,6
588	74,1	8,6	13,2
589	77,2	7,4	11,2
602	68,6	6,2	19,8
612	71,9	6,8	13,5
613	59,8	4,2	15,3
614	65,9	4,4	12,7
615	65,8	4,9	18,2
616	65,7	4,7	18,2
617	66,9	4,1	12,4
618	72,1	4,7	14,0
619	71,3	4,9	14,6
620	64,5	4,7	14,2
636	66,0	6,6	14,9
644	67,4	7,3	11,5

Sl. č.	C	H	N
650	75,1	6,8	12,5
666	76,1	7,4	11,9
667	71,9	6,5	11,9
676	79,3	5,1	5,5
677	79,8	5,1	5,5
679	80,8	7,0	7,4
680	78,9	5,0	5,6
681	81,4	7,2	7,5
682	80,8	7,1	7,5
695	68,0	6,2	10,7

Sl. č.	C	H	N
704	60,3	5,7	18,7
705	63,3	6,2	15,7
706	60,5	5,4	19,2
720	61,5	6,6	19,3
734	64,8	5,4	15,2
749	73,4	6,7	15,6
771	63,9	7,7	17,2
777	65,1	5,6	17,2
782	70,6	7,7	13,9
783	70,5	7,7	13,8

Sl. č.	C	H	N
786	67,0	4,5	8,9
788	76,0	4,9	6,5
789	76,9	5,8	5,9
793	66,1	4,9	12,7
794	61,8	4,4	8,4
795	63,5	4,6	8,6
797	46,9	4,6	14,5

C) Farmakologické příklady

Příklad C.1: Inhibice metabolismu retinoové kyseliny (RA)
MCF-7 lidské buňky rakoviny prsu byly pěstovány jako stálé kultury podle známých postupů. Jeden den před experimentem byla ke stálé kultuře přidána RA pro stimulaci Ra-metabolismu. Na začátku experimentu byly suspenze buněk inkubovány v médiu tkáňové kultury obsahujícím ^3H -RA jako substrátu. Různé koncentrace testovací sloučeniny (rozpuštěné v 1% DMSO) byly přidány do inkubační směsi a na konci inkubace byla metabolizovaná RA oddělena od jejích polárních metabolitů. Frakce obsahující polární ^3H -značkované metabolity byly shromážděny a byla zjištěna radioaktivita scintilačním počítadlem. Pro každý experiment probíhala paralelně kontrolní a slepá inkubace. Tabulka 22 uvádí hodnotu IC_{50} (definovaná jako koncentrace v M potřebná ke snížení množství metabolitů na 50 % kontrolního vzorku).

Tabulka 22

Sl. č.	IC_{50} (v M)	Sl. č.	IC_{50} (v M)	Sl. č.	IC_{50} (v M)	Sl. č.	IC_{50} (v M)	Sl. č.	IC_{50} (v M)	Sl. č.	IC_{50} (v M)
1	1.38E-10	13	3.57E-11	28	2.76E-09	38	1.04E-09	52	9.07E-10	67	3.34E-10
2	3.00E-11	17	9.99E-10	29	8.12E-09	39	1.04E-10	53	2.12E-09	68	1.72E-09
4	2.11E-09	18	8.72E-10	30	2.58E-08	41	1.98E-09	54	4.86E-09	69	2.50E-10
5	2.70E-10	21	2.89E-09	31	2.63E-09	45	1.72E-10	56	2.51E-11	70	2.95E-10
6	1.65E-09	22	1.04E-09	32	6.97E-10	46	1.95E-09	58	<1.00E-11	71	2.62E-10
7	7.90E-10	23	5.03E-10	33	1.01E-09	47	1.33E-09	61	7.34E-10	72	1.66E-09
8	9.37E-11	24	1.37E-09	34	1.03E-09	48	5.69E-10	63	6.70E-09	73	4.63E-10
10	1.55E-09	25	6.10E-08	35	2.24E-09	49	4.33E-10	64	6.60E-09	75	4.17E-10
11	2.63E-09	26	2.01E-10	36	1.43E-09	50	7.44E-09	65	3.79E-10	76	5.88E-10
12	3.65E-11	27	2.32E-10	37	1.00E-09	51	8.95E-10	66	3.56E-10	77	3.32E-10

Sl. č.	IC50 (v M)	Sl. č.	IC50 (v M)	Sl. č.	IC50 (v M)	Sl. č.	IC50 (v M)	Sl. č.	IC50 (v M)	Sl. č.	IC50 (v M)
78	2,27E-10	116	6,78E-10	156	3,10E-08	194	7,07E-09	232	1,51E-09	270	5,61E-09
79	3,42E-11	117	2,55E-10	157	8,48E-08	195	3,51E-08	233	2,43E-09	271	2,45E-09
80	4,83E-11	118	2,24E-09	158	>1,00E-07	196	2,23E-08	234	3,01E-09	272	4,81E-09
81	2,31E-10	119	9,40E-10	159	>1,00E-07	197	5,61E-09	235	6,94E-09	273	5,27E-08
82	1,16E-09	120	3,88E-09	160	8,65E-08	198	1,07E-08	236	9,84E-08	274	6,64E-09
83	1,62E-10	121	9,14E-10	161	1,87E-09	199	7,82E-09	237	1,82E-08	275	4,28E-09
84	1,74E-09	122	2,40E-09	162	2,88E-09	200	4,43E-08	238	>1,00E-07	276	1,60E-08
85	3,92E-09	123	2,47E-11	163	2,36E-09	201	3,58E-09	239	7,28E-10	277	1,17E-09
86	4,97E-10	124	3,97E-11	164	8,15E-09	202	1,84E-09	240	1,34E-09	288	1,28E-09
87	2,80E-10	125	1,94E-10	165	1,08E-08	203	2,28E-08	241	2,59E-09	289	5,07E-10
88	1,48E-10	126	<1,00E-11	166	1,75E-09	204	4,58E-09	242	2,82E-09	290	1,14E-09
89	1,31E-10	127	2,85E-11	167	4,16E-09	205	1,17E-08	243	3,59E-08	291	4,23E-09
90	2,36E-09	128	1,81E-11	168	2,36E-09	207	2,54E-08	244	2,30E-09	292	1,37E-10
91	9,35E-10	129	2,36E-11	169	5,31E-10	208	6,43E-09	245	2,79E-09	293	6,53E-09
92	2,21E-09	130	1,09E-11	170	1,22E-08	209	8,27E-09	246	2,10E-09	297	7,86E-10
93	1,59E-09	131	4,10E-09	171	8,58E-08	210	2,90E-08	247	3,55E-08	299	7,72E-10
94	1,06E-09	132	4,49E-09	172	3,41E-09	212	4,07E-09	248	1,79E-09	301	6,05E-09
95	1,48E-09	133	4,56E-09	173	5,17E-09	213	2,07E-09	249	7,58E-08	303	3,26E-09
96	1,09E-09	134	2,98E-09	174	1,60E-09	214	3,37E-09	250	1,49E-08	305	8,29E-11
97	1,32E-09	135	1,43E-09	175	4,83E-09	215	3,60E-08	251	3,93E-09	306	1,26E-09
98	1,64E-09	136	4,83E-09	176	1,87E-08	216	1,17E-08	252	2,59E-09	307	7,01E-10
99	5,77E-09	137	1,85E-09	179	3,69E-08	217	5,14E-09	253	5,55E-09	309	3,65E-09
102	6,78E-11	138	6,38E-09	180	5,69E-08	219	3,20E-09	254	6,47E-09	311	6,64E-10
103	7,11E-09	139	1,75E-09	181	1,41E-08	220	1,48E-09	255	6,24E-09	313	2,00E-11
104	4,07E-11	140	2,15E-08	182	1,31E-08	221	1,08E-09	256	3,20E-09	316	4,06E-09
105	5,16E-11	141	1,31E-09	183	7,40E-09	222	3,32E-09	259	9,29E-09	330	1,82E-09
106	1,69E-09	142	3,11E-08	184	5,15E-09	223	1,20E-09	260	2,43E-09	332	1,50E-09
107	1,44E-09	143	4,08E-09	185	3,97E-08	224	4,73E-09	261	2,22E-09	336	1,91E-09
108	2,34E-11	145	3,03E-09	186	>1,00E-07	225	8,28E-08	262	7,48E-09	339	1,23E-09
109	3,21E-10	147	3,30E-08	187	1,88E-08	226	1,69E-08	263	4,66E-09	346	2,04E-09
110	9,53E-10	148	1,86E-09	189	>1,00E-07	227	7,80E-09	264	2,71E-09	351	5,69E-09
111	1,03E-09	151	2,11E-09	190	>1,00E-07	228	7,30E-08	266	3,11E-08	352	2,57E-10
112	9,89E-10	152	5,18E-09	191	>1,00E-07	229	1,64E-09	267	7,75E-09	353	1,97E-09
113	8,52E-10	154	4,14E-09	192	3,34E-09	230	3,89E-09	268	7,79E-09	355	>1,00E-07
115	8,17E-09	155	5,01E-08	193	1,21E-08	231	1,86E-09	269	2,66E-09	356	>1,00E-07

Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)
357	>1,00E-07	426	>1,00E-07	484	3,43E-09	587	3,16E-08	639	1,68E-09	690	>1,00E-07
358	>1,00E-07	427	8,34E-09	485	>1,00E-07	588	4,88E-08	640	2,17E-09	691	>1,00E-07
359	6,25E-09	432	8,10E-10	486	2,77E-08	589	2,75E-09	642	1,16E-09	692	3,80E-08
360	1,08E-09	435	2,80E-09	488	>1,00E-07	590	2,78E-09	644	2,96E-10	693	>1,00E-07
361	>1,00E-07	445	1,92E-07	489	>1,00E-07	591	4,01E-08	645	8,02E-09	695	>1,00E-07
362	1,43E-08	454	5,25E-08	490	>1,00E-07	592	4,15E-09	646	3,07E-09	696	8,07E-09
363	1,42E-09	455	2,87E-09	491	1,84E-09	593	2,70E-09	649	7,32E-09	697	1,71E-08
364	1,41E-09	456	1,40E-07	492	4,07E-09	594	4,81E-09	650	4,86E-09	698	3,96E-08
365	1,08E-09	457	2,50E-08	493	8,77E-09	595	3,83E-09	651	1,05E-08	699	9,69E-09
366	3,05E-09	458	3,22E-09	497	3,76E-08	596	7,92E-09	652	>1,00E-07	700	1,20E-08
367	1,25E-09	459	1,77E-08	502	3,29E-08	597	5,00E-09	653	1,34E-09	707	1,30E-08
368	5,83E-10	460	3,63E-08	511	1,05E-08	598	2,39E-08	654	2,34E-09	708	1,61E-09
369	8,22E-08	461	1,69E-08	512	6,16E-07	599	6,36E-09	655	1,61E-08	709	2,40E-09
370	8,34E-08	462	>1,00E-06	513	8,60E-07	600	3,67E-08	656	1,47E-09	710	1,88E-10
371	3,59E-09	463	2,45E-08	514	>1,00E-06	601	2,00E-08	657	5,36E-09	711	>1,00E-07
372	1,97E-09	464	1,49E-07	515	>1,00E-06	602	2,57E-08	658	5,48E-09	712	4,30E-12
376	<1,00E-10	465	5,04E-08	516	>1,00E-06	603	>1,00E-07	659	>1,00E-07	713	1,38E-09
378	1,74E-09	466	>1,00E-06	517	3,69E-08	604	2,89E-09	660	6,37E-09	715	1,54E-10
383	7,29E-10	467	2,58E-09	518	>1,00E-07	605	1,40E-08	661	3,40E-08	718	1,33E-10
385	6,75E-09	468	>1,00E-07	519	3,80E-09	606	1,36E-08	662	3,58E-10	722	4,14E-09
388	8,29E-10	469	>1,00E-07	524	>1,00E-06	608	6,61E-09	663	1,95E-09	723	1,13E-09
389	5,67E-11	470	1,87E-08	558	1,32E-09	609	1,09E-08	664	1,56E-09	724	1,18E-09
393	9,55E-10	471	>1,00E-07	574	1,78E-09	610	6,53E-09	665	5,91E-09	725	3,29E-09
404	1,35E-09	472	9,51E-08	575	2,57E-08	611	3,42E-09	666	1,45E-08	726	3,71E-09
405	3,68E-09	473	>1,00E-07	576	2,01E-08	612	1,68E-08	667	1,57E-09	727	1,64E-09
412	3,99E-09	474	1,59E-08	577	4,23E-08	613	1,80E-06	668	3,16E-09	728	1,41E-09
413	5,27E-09	475	>1,00E-07	578	7,67E-09	614	2,78E-07	669	8,66E-09	729	>1,00E-07
415	2,64E-09	476	3,55E-08	579	1,24E-08	615	>1,00E-06	670	5,72E-09	730	1,59E-08
416	3,67E-10	477	>1,00E-06	580	3,13E-08	616	>1,00E-06	679	>1,00E-06	731	>1,00E-07
420	8,38E-08	478	1,63E-09	581	>1,00E-07	617	1,51E-07	680	1,21E-08	732	1,93E-08
421	>1,00E-07	479	>1,00E-07	582	1,58E-09	618	1,57E-08	681	>1,00E-06	733	2,41E-09
422	>1,00E-08	480	4,25E-09	583	2,78E-09	619	3,57E-08	682	>1,00E-07	734	2,25E-09
423	4,08E-08	481	2,83E-09	584	6,51E-09	620	>1,00E-06	685	9,08E-08	735	>1,00E-07
424	>1,00E-07	482	1,95E-09	585	7,21E-09	621	1,25E-09	686	4,31E-08	736	7,45E-09
425	3,81E-08	483	1,98E-08	586	3,74E-09	623	1,38E-09	687	>1,00E-07	737	2,36E-09

Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)	Sl. č.	IC ₅₀ (v M)
738	2,03E-09	743	1,10E-08	751	6,70E-08	762	4,08E-08	774	5,27E-09	782	1,26E-09
739	4,21E-08	744	>1,00E-07	753	>1,00E-07	763	5,62E-09	776	4,39E-09	783	3,98E-08
740	1,29E-09	745	3,87E-09	755	4,35E-09	764	2,33E-08	778	7,59E-08		
741	1,44E-09	746	>1,00E-07	758	1,88E-09	772	1,46E-10	780	4,57E-09		
742	2,61E-10	749	1,26E-07	761	>1,00E-07	773	>1,00E-07	781	3,24E-09		

Příklad C.2: Test vaginální keratinizace na krysách s vyjmutými vaječníky.

Krysám s vyjmutými vaječníky byl subkutánně injektován roztok sezamového oleje obsahující 100 µg estradiol undecylátu v množství 0,1 ml na 100 g tělesné hmotnosti a kontrolním zvířatům byl injikován sezamový olej. První, druhý a třetí den byla testovaná zvířata ošetřena jednou denně *per os* testovanou sloučeninou a kontrolní skupina byla ošetřena nosičem léčiva (PEG 200). Jeden den po posledním ošetření byla zvířata utracena a jejich vaginy byly podrobeny histologickému rozboru způsobem popsaným v J. Pharmacol. Exp. Ther. 261(2), 773-779 (1992). Dávka, při které 50 % testovaných krys vykazovalo úplné potlačení keratinizačního účinku indukovaného estradiol undecylátem je definováno jako účinná látka. Tabulka 23 uvádí nejnižší aktivní dávku (LAD v mg/kg) sloučenin vzorce I, které byly testovány.

Tabulka 23

Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)
2	5,00	24	2,50	41	2,50	61	2,50	77	2,50	93	2,50
3	>2,50	25	10,00	43	2,50	62	>5,00	78	1,25	94	5,00
4	0,60	26	5,00	44	2,50	63	>5,00	79	2,50	95	5,00
5	>2,50	27	5,00	45	2,50	64	>5,00	80	>2,50	96	2,50
6	2,50	28	2,50	46	>2,50	65	5,00	81	2,50	97	2,50
7	>2,50	29	5,00	47	2,50	66	2,50	82	2,50	98	5,00
8	>2,50	30	>5,00	48	2,50	67	2,50	83	>2,50	99	2,50
10	2,50	31	5,00	49	2,50	68	5,00	84	>2,50	102	5,00
11	>2,50	32	5,00	50	2,50	69	2,50	85	2,50	103	>2,50
13	>2,50	33	5,00	52	2,50	70	5,00	86	2,50	104	2,50
15	>2,50	34	2,50	53	>2,50	71	>5,00	87	1,25	105	2,50
18	2,50	35	2,50	55	>2,50	72	2,50	88	2,50	106	2,50
20	2,50	36	5,00	56	>5,00	73	>2,50	89	2,50	107	>2,50
21	5,00	37	5,00	57	>5,00	74	2,50	90	2,50	109	2,50
22	2,50	38	5,00	58	5,00	75	2,50	91	2,50	110	>2,50
23	2,50	39	0,60	59	>2,50	76	>2,50	92	5,00	111	>2,50

Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)
112	2,50	157	>10,00	194	10,00	234	10,00	274	>10,00	315	>2,50
113	>2,50	158	>10,00	195	>10,00	235	5,00	275	>10,00	316	5,00
114	2,50	159	>10,00	196	>10,00	236	5,00	276	>10,00	317	>5,00
115	>2,50	160	10,00	197	>10,00	237	5,00	277	>5,00	318	>2,50
116	2,50	161	>2,50	198	>10,00	238	5,00	278	2,50	319	>5,00
117	>2,50	162	>5,00	199	>10,00	239	10,00	279	2,50	320	5,00
118	2,50	163	20,00	200	>10,00	240	10,00	280	>2,50	322	>2,50
121	>2,50	164	20,00	201	>10,00	241	10,00	281	>2,50	324	>2,50
122	>2,50	165	>20,00	202	>10,00	242	>10,00	283	2,50	325	2,50
123	2,50	166	5,00	203	>10,00	243	10,00	284	2,50	326	>2,50
125	2,50	167	10,00	204	>10,00	244	10,00	285	>2,50	327	>2,50
126	2,50	168	10,00	205	>10,00	245	10,00	286	>2,50	328	>2,50
127	>2,50	169	10,00	207	10,00	246	10,00	287	>2,50	329	>2,50
128	5,00	170	10,00	208	>10,00	247	10,00	288	>2,50	330	2,50
129	2,50	171	>10,00	209	5,00	248	2,50	289	>2,50	332	>2,50
130	5,00	172	10,00	210	20,00	249	5,00	290	2,50	333	>2,50
131	5,00	173	10,00	212	20,00	250	>10,00	291	>2,50	337	2,50
132	5,00	174	10,00	213	20,00	251	10,00	292	>2,50	338	>2,50
133	>5,00	175	10,00	214	20,00	252	>10,00	293	>2,50	339	>2,50
134	5,00	176	>10,00	215	20,00	253	>5,00	294	>2,50	340	2,50
135	2,50	178	>10,00	216	20,00	254	>5,00	295	>2,50	341	>2,50
136	5,00	179	>10,00	217	10,00	255	5,00	297	>2,50	342	>2,50
137	>5,00	180	>10,00	219	20,00	256	>2,50	300	>2,50	343	>2,50
138	>5,00	181	10,00	220	20,00	261	>10,00	301	>2,50	346	>5,00
139	10,00	182	10,00	221	10,00	262	20,00	302	>2,50	347	>5,00
140	5,00	183	>10,00	222	20,00	263	>10,00	304	>2,50	348	>2,50
141	>10,00	184	>10,00	223	5,00	264	>10,00	306	>2,50	349	>2,50
142	5,00	185	10,00	224	>10,00	266	>10,00	307	>2,50	350	>2,50
143	10,00	186	>10,00	227	>10,00	267	>10,00	308	>2,50	351	>5,00
148	>5,00	187	>10,00	228	>10,00	268	>10,00	309	>2,50	352	>5,00
151	5,00	189	>10,00	229	>10,00	269	>10,00	310	2,50	353	>5,00
152	>5,00	190	>10,00	230	>10,00	270	>10,00	311	2,50	354	>5,00
154	5,00	191	>10,00	231	>10,00	271	10,00	312	>2,50	355	>10,00
155	>10,00	192	>10,00	232	>10,00	272	>10,00	313	2,50	356	>10,00
156	>10,00	193	>10,00	233	>10,00	273	>10,00	314	>2,50	357	>10,00

Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)
358	>10,00	397	>2,50	436	>5,00	484	>5,00	576	10,00	612	10,00
359	>10,00	398	>5,00	437	>2,50	485	5,00	577	10,00	613	>20,00
360	2,50	400	>2,50	438	>2,50	486	5,00	578	>10,00	614	>20,00
361	10,00	401	>2,50	439	>2,50	487	>5,00	579	10,00	615	>20,00
362	10,00	402	>5,00	445	>20,00	489	2,50	580	10,00	618	>20,00
363	>10,00	403	>5,00	454	>20,00	490	2,50	581	20,00	619	>20,00
364	2,50	404	5,00	455	2,50	492	>2,50	582	>10,00	621	1,25
365	10,00	405	5,00	456	>20,00	493	>2,50	583	10,00	623	>5,00
366	>10,00	406	>5,00	457	>20,00	494	>2,50	584	10,00	624	>2,50
367	2,50	407	>5,00	458	5,00	495	>2,50	585	10,00	626	2,50
368	2,50	408	>5,00	459	20,00	497	>20,00	586	>10,00	627	>2,50
369	10,00	409	5,00	460	>20,00	502	5,00	587	>10,00	628	>2,50
370	>10,00	410	>5,00	461	10,00	511	>20,00	588	10,00	629	>2,50
371	10,00	411	2,50	462	20,00	512	>20,00	589	10,00	630	>2,50
372	5,00	412	>2,50	463	20,00	513	>20,00	590	>10,00	631	>2,50
374	2,50	413	5,00	464	>20,00	514	>20,00	591	>10,00	632	>2,50
375	>5,00	414	5,00	465	>20,00	515	>20,00	592	>10,00	636	2,50
376	2,50	416	>5,00	466	>20,00	518	>10,00	593	>10,00	638	>2,50
378	2,50	417	>5,00	467	>20,00	519	>10,00	594	>10,00	639	2,50
379	>2,50	419	>5,00	468	10,00	521	10,00	595	10,00	640	>2,50
380	>2,50	420	>20,00	469	>10,00	524	20,00	596	10,00	642	2,50
381	>2,50	421	>10,00	470	>20,00	532	>10,00	597	>10,00	644	2,50
383	>2,50	422	>10,00	471	>10,00	551	>2,50	598	>10,00	645	>5,00
384	>2,50	423	20,00	472	>20,00	552	>2,50	599	>20,00	646	5,00
385	>2,50	424	>10,00	473	>10,00	554	2,50	600	>10,00	647	>5,00
386	>2,50	425	>10,00	474	>10,00	555	>2,50	601	10,00	649	5,00
387	>2,50	426	>10,00	475	>10,00	557	>5,00	602	>10,00	650	10,00
389	>2,50	427	2,50	476	>10,00	558	>5,00	603	>10,00	651	5,00
390	>2,50	428	>2,50	477	>10,00	560	>5,00	604	>10,00	652	10,00
391	>5,00	429	>2,50	478	2,50	562	5,00	605	>10,00	653	5,00
392	>5,00	431	>2,50	479	>10,00	566	5,00	606	>10,00	654	5,00
393	5,00	432	>2,50	480	10,00	570	>5,00	608	>10,00	655	>10,00
394	>2,50	433	>2,50	481	10,00	572	>5,00	609	10,00	656	10,00
395	>5,00	434	>2,50	482	10,00	574	20,00	610	>10,00	657	>10,00
396	>2,50	435	>2,50	483	>5,00	575	20,00	611	10,00	658	>10,00

Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)	Sl. č.	LAD (mg/kg)
659	>10,00	681	>20,00	708	>5,00	723	5,00	738	10,00	762	>5,00
660	>10,00	682	>20,00	709	5,00	724	2,50	739	>10,00	763	>5,00
661	>10,00	686	>10,00	710	2,50	725	5,00	740	20,00	764	>5,00
662	5,00	690	>10,00	711	5,00	726	5,00	741	10,00	766	>2,50
663	2,50	692	>10,00	712	5,00	727	>10,00	742	10,00	768	>2,50
664	5,00	695	>10,00	713	2,50	728	5,00	743	>10,00	772	>5,00
665	2,50	696	>10,00	714	2,50	729	2,50	745	>5,00	773	>10,00
666	2,50	697	10,00	715	>2,50	730	>10,00	746	>5,00	774	10,00
667	5,00	698	20,00	716	>2,50	732	>10,00	749	>20,00	776	>20,00
668	5,00	700	5,00	717	>2,50	733	>10,00	751	10,00	778	5,00
669	5,00	704	>5,00	718	2,50	734	10,00	753	>10,00	782	2,50
670	>2,50	705	>5,00	720	>2,50	735	10,00	754	10,00	783	5,00
679	>20,00	706	5,00	721	>2,50	736	>10,00	758	>5,00	784	>5,00
680	>20,00	707	5,00	722	5,00	737	>10,00	761	>5,00	785	5,00

D) Příklady kompozic

Následující formulace představují typické farmaceutické kompozice vhodné pro systémové nebo lokální podávání lidským nebo zvířecím subjektům podle předloženého vynálezu. "Účinná látka" (A.I., aktivní ingredient) znamená v těchto příkladech sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky akceptovatelnou kyselou adiční sůl.

Příklad D.1: Ústní roztok

9 g methyl 4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl 4-hydroxybenzoátu bylo rozpuštěno ve 4 l vařící přechištěné vody. Ve 3 l tohoto roztoku bylo rozpuštěno nejprve 10 g 2,3-dihydroxybutandiové kyseliny a pak 20 g A.I. Posledně uvedený roztok byl spojen se zbytkem prvního roztoku a bylo přidáno 12 l 1,2,3-propantriolu a 3 l 70% roztoku sorbitolu. 40 g sodného sacharinu bylo rozpuštěno v 0,5 l vody a byly přidány 2 ml

malinové a 2 ml angreštové esence. Posledně uvedený roztok byl spojen s prvním a byla přidána voda do objemu 20 l a byl získán ústní roztok obsahující 5 mg A.I. na obsah jedné lžičky (5 ml). Výsledný roztok byl plněn do vhodných nádob.

Příklad D.2: Ústní kapky

500 g A.I. bylo rozpuštěno v 0,5 l kyseliny hydroxypropionové a 1,5 l polyethylenglykolu při 60 až 80 °C. Po ochlazení na 30 až 40 °C bylo přidáno 35 l polyethylenglykolu a směs byla dobře promíchána. Potom byl přidán roztok 1750 g sodného sacharinu v 2,5 l přečištěné vody a za míchání bylo přidáno 2,5 l kokosového aroma a polyethylenglykol do 50 l a byl získán roztok ústních kapek obsahující 10 mg/ml A.I. Výsledný roztok byl plněn do vhodných nádob.

Příklad D.3: Tobolky

20 g A.I., 6 g laurylsulfátu sodného, 56 g škrobu, 56 g laktózy, 0,8 g koloidního oxidu křemičitého a 1,2 g stearátu hořečnatého bylo intenzivně mícháno. Výsledná směs byla naplněna do 1000 vhodně tvrzených želatinových tobolek, každá obsahující 20 mg A.I.

Příklad D.4: Injekční roztok

0,5 mg bezvodé glukózy a 0,332 koncentrované kyseliny chlorovodíkové se smíchalo s 0,8 ml vody pro injekce. Byl přidáván hydroxid sodný až do dosažení pH 3,2+0,1 a byla přidána voda do 1 ml. Roztok byl sterilizován a naplněn do sterilních nádob.

Příklad D.5: Povlečené tablety

Příprava jádra tablety

Směs 100 g A.I., 570 mg laktózy a 200 g škrobu bylo dobře

promícháno a poté zvlhčeno roztokem 5 g dodecylsulfátu sodného a 10 g polyvinylpyrrolidonu (Kollidon-K 90^R) v asi 200 ml vody. Vlhká prášková směs byla proseta, vysušena a znovu proseta. Poté bylo přidáno 100 g mikrokrystalické celulózy (Avicel^R) a 15 g hydrogenovaného rostlinného oleje (Sterotex^R). Vše bylo dobře promícháno a slisováno do tablet a získáno 10 000 tablet, každá obsahující 10 mg účinné látky.

Povlékání

K roztoku 10 g methylcelulózy (Methocel 60 HG^R) v 75 ml denaturovaného ethanolu byl přidán roztok 5 g ethylcelulózy (Ethocel 22 cps^R) ve 150 ml dichlormethanu. Poté bylo přidáno 75 ml dichlormethanu a 2,5 ml 1,2,3-propantriolu. 10 g polyethylenglykolu bylo roztaveno a rozpuštěno v 75 ml dichlormethanu. Posledně uvedený roztok byl přidán k prvnímu a poté bylo přidáno 2,5 g oktadekanoátu hořečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidonu a 30 ml koncentrované suspenze barvy (Opasray K-1-2109^R) a vše bylo homogenizováno. Jádra tablet byla povlečena takto získanou směsí v povlékacím zařízení.

Příklad D.6: 2% krém

75 mg stearylalkoholu, 2 mg cetylalkoholu, 20 mg sorbitan monostearátu a 10 mg izopropyl myristátu bylo zavedeno do dvouplášťové nádoby a zahříváno až do úplného roztavení směsi. Tato směs byla přidána do zvlášť připravené směsi přečištěné vody, 200 mg propylenglykolu a 15 mg polysorbátu 60, při teplotě 70 až 75 °C za použití homogenizéru pro kapaliny. Výsledná emulze byla ponechána zchladnout pod 25 °C za stálého míchání. Roztok 20 mg A.I., 1 mg polysorbátu 80 a přečištěné vody a roztok 2 mg bezvodého siřičitanu sodného v přečištěné vodě pak byly přidány do emulze za stálého míchání. Krém obsahující 1 g A.I. byl homogenizován a plněn do vhodných tub.

Příklad D.7: 2% gel pro zevní použití

Do roztoku 200 mg hydroxypropyl β -cyklodextrinu v přečištěné vodě bylo za míchání přidáno 20 mg A.I. Kyselina chlorovodíková byla přidávána až do úplného rozpuštění a pak byl přidáván hydroxid sodný až do pH 6,0. Roztok byl za míchání přidán do disperze 10 mg karagenanu PJ v 50 ml propylenglykolu. Za pomalého míchání byla směs zahřáta na 50 °C a ponechána zchladnout na asi 35 °C, načež bylo přidáno 50 mg ethylalkoholu 95% (objem/objem). Do 1 g byla přidána přečištěná voda a směs byla zhomogenizována.

Příklad D.8: 2% krém pro zevní použití

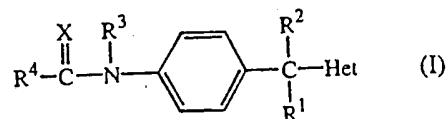
K roztoku 200 mg hydroxypropyl β -cyklodextrinu v přečištěné vodě bylo za míchání přidáno 20 mg A.I. kyselina chlorovodíková byla přidána až do úplného rozpuštění a poté byl přidáván hydroxid sodný až do pH 6,0 a za míchání bylo přidáno 50 mg glycerolu a 35 mg polysorbátu 60 a směs byla zahřáta na 70 °C. Výsledná směs byla přidána ke směsi 100 mg minerálního oleje, 20 mg stearylalkoholu, 20 mg cetylalkoholu, 20 mg glycerolmonostearátu a 15 mg sorbátu 60 za pomalého míchání při teplotě 70 °C. Po ochlazení pod 25 °C byl přidán zbytek přečištěné vody do 1 g a směs byla mícháním zhomogenizována.

Příklad D.9: liposomový přípravek

Směs 2 g jemné A.I., 20 g fosfatidu cholinu, 5 g cholesterolu a 10 g ethylalkoholu byla míchána a zahřívána na 55 až 60 °C až do úplného rozpuštění a byla přidána k roztoku 0,2 mg methylparabenu, 0,02 g propylparabenu, 0,15 g edetátu sodného a 0,3 g chloridu sodného v přečištěné vodě a byla homogenizována. Do 100 g bylo přidáno 0,15 g hydroxypropylmethylcelulózy v přečištěné vodě a míchání pokračovalo až do úplného zbotnění.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



a její N-oxid, její farmaceuticky přijatelná sůl a její stereochemicky izomerní forma, kde:

X představuje -O-, -S- nebo -NR³-;

R¹ představuje vodík, hydroxy, C₁₋₆ alkyl nebo aryl;

R² představuje vodík; C₁₋₁₂ alkyl, C₃₋₇ cykloalkyl; C₂₋₈ alkenyl; aryl; Het¹; nebo C₁₋₁₂ alkyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje C₃₋₇ cykloalkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkyloxy, kyano, amino, mono- a di(C₁₋₄ alkyl)amino, mono- nebo di(aryl C₁₋₄ alkyl)amino, di(aryl C₁₋₄ alkyl)aminokarbonyloxy, (C₁₋₄ alkyl)(aryl C₁₋₄ alkyl)amino, mono- a di(aryl)amino, (C₁₋₄ alkyl)(di(C₁₋₄ alkyl)amino C₁₋₄ alkyl)amino, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, případně substituovaný C₁₋₄ alkylem, morfolinyl, perhydroazepinyl, karboxyl, C₁₋₄ alkoxykarbonyl, aminokarbonyl, mono- a di(C₁₋₄ alkyl)aminokarbonyl, aryl, aryloxy a arylthio; nebo

R¹ a R² mohou společně tvořit dvojmocnou skupinu -R¹-R²-, kde -R¹-R²- představuje -(CH₂)_n-, kde n je 2, 3, 4, 5 nebo 6;

R³ představuje vodík, C₁₋₆ alkyl, aryl, Het¹ nebo C₁₋₆ alkyl substituovaný arylem nebo Het¹;

R⁴ představuje vodík; hydroxy; merkpto; C₁₋₆ alkyloxy; C₁₋₆ alkylthio; aryloxy; arylthio; Het¹-oxy; Het¹-thio; C₁₋₁₂ alkyl, případně substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, merkpto, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, aryloxy, arylthio, Het¹-oxy, Het¹-thio, C₃₋₇ cykloalkyl, případně substituovaný skupinou, vybranou ze

souboru, který zahrnuje hydroxykarbonyl C_{1-6} alkyl, karboxyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, aryl C_{1-6} alkyloxy, aryl C_{1-6} alkylthio, aryl, Het¹; C_{2-8} alkenyl, případně substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty, vybrané ze souboru, který zahrnuje halo, C_{3-7} cykloalkyl, aryl, Het¹; C_{2-8} alkinyl, případně substituovaný halo, C_{3-} cykloalkylem nebo arylem; C_{3-7} cykloalkyl, případně substituovaný C_{1-6} alkylem nebo arylem; C_{5-7} cykloalkenyl, případně substituovaný C_{1-6} alkylem nebo arylem; aryl; Het¹; nebo

-Alk-NR³R⁵ (i) nebo

-NR³R⁵ (ii)

kde Alk představuje C_{1-6} alkandiyl; a

R⁵ představuje vodík, C_{1-6} alkyl, aryl, Het¹, (aryl nebo Het¹) C_{1-6} alkyl, (aryl nebo Het¹)karbonyl nebo (aryl nebo Het¹) C_{1-6} alkyloxykarbonyl;

aryl představuje indanyl, indenyl, naftyl,

5,6,7,8-tetrahydro-2-naftalenyl, fenyl; uvedený indanyl, indenyl, naftyl nebo fenyl může být substituován jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty vybranými nezávisle ze souboru, který zahrnuje hydroxy, halo, nitro, kyano, amino, azido, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino, C_{1-6} alkylkarbonylamino, C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, fenyl, fenyloxy, fenyl C_{1-6} alkyloxy, pyridinyl C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxy, formyl, karboxyl a C_{1-6} alkylkarbonyl; nebo dva sousední atomy uhlíku na uvedeném fenylu mohou být substituovány jedním dvojmocným radikálem mající vzorec C_{1-12} alkandiyl nebo polyhalo C_{1-12} alkandiyl;

Het představuje nenasycený heterocykl vybraný ze souboru, který zahrnuje pyrrol, pyrazol, imidazol, triazol, tetrazol, a pyridin; přičemž každý z heterocyklů může být případně substituován amino, merkapt, C_{1-6} alkylem, C_{1-6} alkylthio nebo arylem; a

Het¹ představuje monocyklický heterocykl vybraný ze souboru, který zahrnuje pyrrolidin, pyrrol, pyrazol,

imidazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrahydrofuranyl, furanyl, thiolanyl, thienyl, dioxolanyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolidinyl, oxazolidinyl, isothiazolidinyl, thiazolidinyl, piperidinyl, pyridinyl, piperazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, morfolinyl a dioxanyl; každý z uvedených monocyklických heterocyklů může být případně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino, halo, aryl, arylkarbonyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl; nebo bicyklický heterocykl, vybraný ze souboru, který zahrnuje indolinyl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzofuranyl, benzothienyl, 2H-1-benzopyranyl, 3,4-dihydro-2H-1-benzopyranyl, benzothiazolyl, isochinolinyl, chinolinyl, 3,4-dihydrochinolinyl, cinnolinyl, chinazolinyl, chinoxaliny, chromanyl, 1,4-benzodioxinyl, 1,4-benzoxathianyl, benzodioxanyl a benzodioxolanyl; každý z uvedených bicyklických heterocyklů může být případně substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle vybranými ze souboru, který zahrnuje C_{1-4} alkyl, hydroxy, amino, halo, aryl, arylkarbonyl nebo C_{1-4} alkyloxykarbonyl;

2. Sloučenina podle nároku 1, kde

R^1 představuje vodík, hydroxy nebo C_{1-6} alkyl; a

R^2 představuje vodík; C_{1-12} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl; C_{2-8} alkenyl; aryl; Het¹; nebo C_{1-12} alkyl substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze souboru, který zahrnuje hydroxy, C_{1-4} alkyloxy, kyano, mono- a di(C_{1-4} alkyl)amino, mono- nebo di(aryl C_{1-4} alkyl)amino, di(aryl C_{1-4} alkyl)aminokarbonyloxy, (C_{1-4} alkyl)(aryl C_{1-4} alkyl)amino, (C_{1-4} alkyl)(di(C_{1-4} alkyl)amino C_{1-4} alkyl)amino, piperidinyl, piperazinyl, případně substituovaný C_{1-4} alkylem, morfolinyl, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, aryl, aryloxy a arylthio; nebo

R^1 a R^2 mohou společně tvořit dvojmocnou skupinu $-R^1-R^2-$, kde $-R^1-R^2-$ představuje $-(CH_2)_n-$, kde n je 2;

3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde R^3 je vodík; X je O a R^4 je aryl nebo je C_{1-12} alkyl, případně substituovaný jedním dvěma nebo třemi substituenty vybranými nezávisle ze souboru, který zahrnuje halo, hydroxy, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkylthio, aryloxy, arylthio, Het^1 -thio, C_{3-7} cykloalkyl, případně substituovaný skupinou, vybranou ze souboru, který zahrnuje hydroxykarbonyl C_{1-6} alkyl, karboxyl, C_{1-6} alkyloxykarbonyl, aryl C_{1-6} alkylthio, aryl, Het^1 ; nebo skupina vzorce ii.

4. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, kde R^3 je vodík, X je S a R^4 je skupina vzorce ii.

5. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a jako aktivní složku terapeuticky účinné množství sloučeniny jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 4.

6. Způsob přípravy farmaceutického prostředku jak je nárokován v nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že farmaceuticky přijatelný nosič se důkladně smíchá s terapeuticky účinným množstvím sloučeniny jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 4.

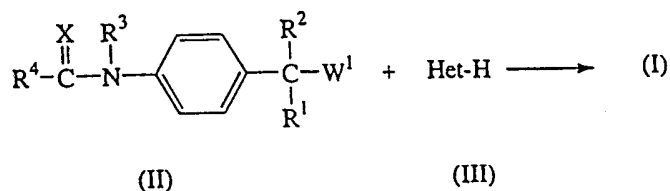
7. Sloučenina jak je nárokována v kterémkoliv nároku 1 až 4 pro použití v lékařství.

8. Použití sloučeniny jak je nárokována v kterémkoliv z nároků 1 až 4 pro přípravu léčiva pro léčbu onkologických chorob nebo keratinizačních chorob.

9. Způsob přípravy sloučeniny jak je nárokována v nároku 1,

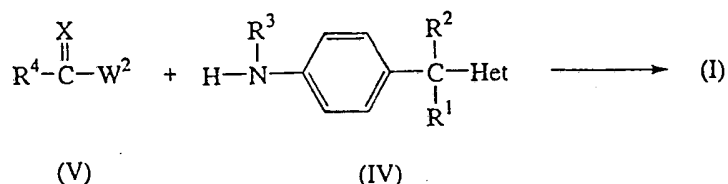
v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

a) reakci meziproduktu obecného vzorce II, kde W^1 je vhodná odštěpující se skupina, s meziproduktem obecného vzorce III nebo jeho funkčním derivátem v rozpouštědle, které je inertní k reakci a v přítomnosti vhodné báze;



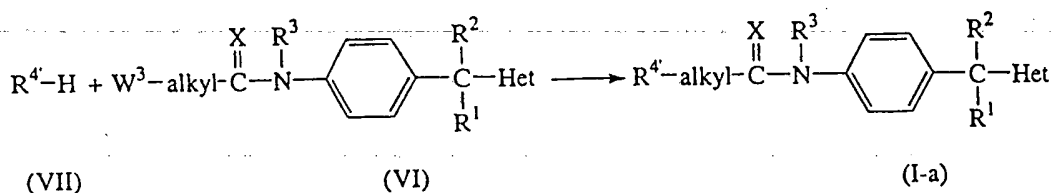
a v případě, že W^1 je hydroxyskupina, v přítomnosti trifenylyfosfinu a diethylazodikarboxylátu nebo funkčním derivátem kteréhokoliv z uvedených činidel nebo v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu;

b) N-alkylaci meziproduktu obecného vzorce IV s meziproduktem obecného vzorce V, kde W^2 je vhodná odštěpující se skupina, v rozpouštědle, které je inertní k reakci a případně v přítomnosti báze; nebo

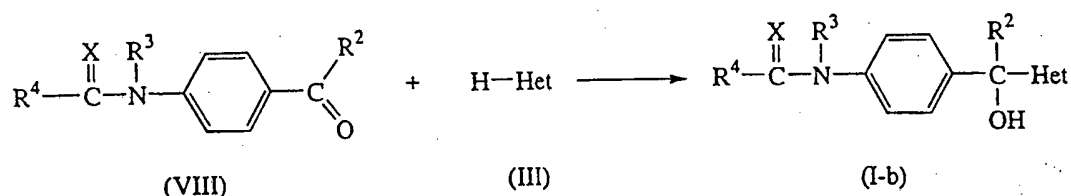


N-alkylaci meziproduktu obecného vzorce IV s anhydridem, kyanátem, isokyanátem nebo isothiokyanátem případně v přítomnosti kyseliny;

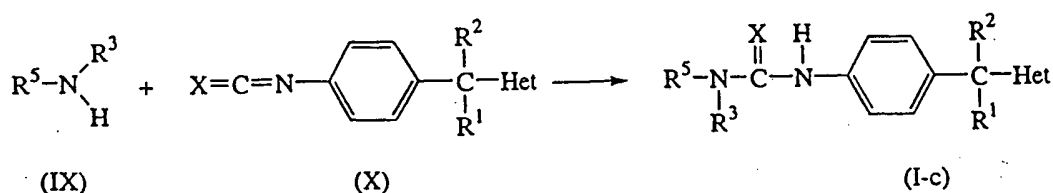
c) reakci meziproduktu obecného vzorce VI, kde W^3 je vhodná odštěpující se skupina s meziproduktem obecného vzorce $\text{R}^{4'} - \text{H}$ (VII), kde $\text{R}^{4'}$ je $\text{Het}^1 - \text{C}_{1-12}$ alkyl nebo skupina vzorce i v rozpouštědle, které je inertní k reakci v přítomnosti vhodné báze; za vzniku sloučenin obecného vzorce I-a;



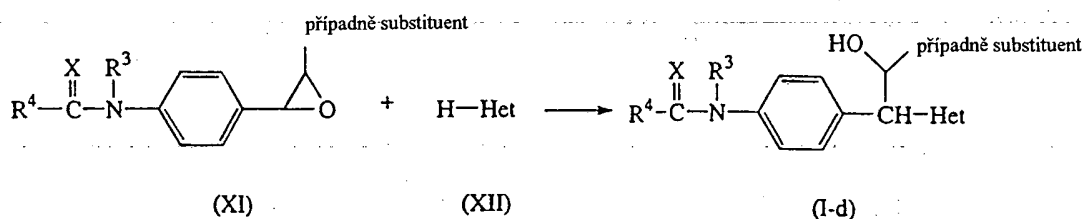
d) reakci meziprojektu obecného vzorce VIII s Het-H (III) nebo jeho funkčním derivátem, v přítomnosti n-butyllithia nebo funkčního derivátu v rozpouštědle, které je inertní k reakci a případně v přítomnosti chlortriethylsilanu; za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde R^1 je hydroxy a uvedené sloučeniny jsou charakterizovány obecným vzorcem I-b;



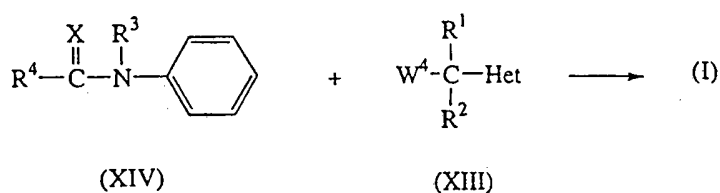
e) reakci primárního nebo sekundárního aminu obecného vzorce VIII s meziprojektu obecného vzorce IX v rozpouštědle, které je inertní k reakci; za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde R je vodík a R^4 je vázáno ke zbývajícím částem molekuly atomem dusíku, kde uvedené sloučeniny jsou charakterizovány obecným vzorcem I-c;



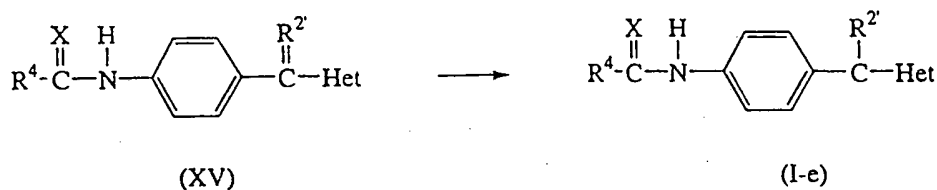
f) reakci meziprojektu obecného vzorce XI s Het-H (XII) nebo jeho funkčním derivátem, v rozpouštědle, které je inertní k reakci; a získání sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 je případně substituovaný hydroxymethyl, představovaných obecným vzorcem I-d;



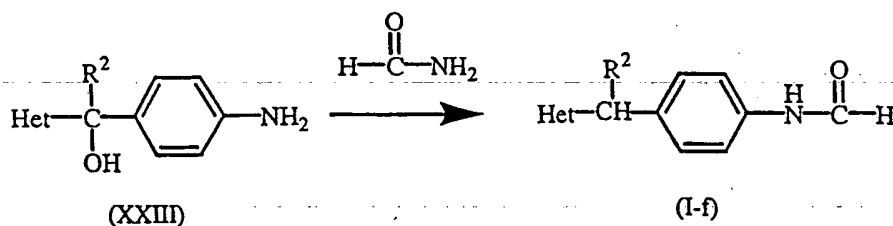
g) reakci meziprojektu obecného vzorce XIII, kde W^4 je vhodná odštěpující se skupina s meziprojektu obecného vzorce XIV ve vhodném rozpouštědle a v přítomnosti kyseliny;



h) reakci meziprojektu odpovídající sloučenině obecného vzorce I, kde R^2 je LG-C_{1-12} alkyl, kde LG je vhodná odštěpující se skupina s C_{1-4} alkyl O^-M^+ , kde M^+ je vhodný kovový ion ve vhodném rozpouštědle; za vzniku sloučenin obecného vzorce I, kde R^2 je C_{1-4} alkoxy C_{1-12} alkyl;
i) redukci meziprojektu obecného vzorce XV, kde $\text{R}^{2'}$ má stejný význam jako R^2 a je případně substituováno C_{1-12} alkylem, za použití vhodného redukčního činidla ve vhodném rozpouštědle; a získání sloučeniny obecného vzorce I-e;



j) reakci meziprojektu obecného vzorce XXIII s formamidem v přítomnosti kyseliny; za vzniku sloučeniny obecného vzorce I-f;



a je-li to žádoucí, sloučeniny obecného vzorce I se převedou na jiné podle známých transformací, a je-li to žádoucí, sloučeniny obecného vzorce I se převedou na terapeuticky aktivní netoxické kyselé adiční soli zpracováním s kyselinou nebo na terapeuticky aktivní netoxické báze adiční soli zpracováním s bází nebo opačně, kyselé adiční soli se převedou na volné báze zpracováním s alkálií nebo se báze převedou na volné kyseliny zpracováním s kyselinou; a je-li to žádoucí, připraví se jejich stereochemicky izomerní formy.

10. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje farmaceuticky přijatelný nosič a jako aktivní složku a) účinné množství kyseliny retinoové, jejího derivátu nebo její stereochemicky izomerní formy a b) účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jak je popsána v kterémkoliv z nároků 1 až 4.

11. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje farmaceuticky přijatelný nosič a jako aktivní složku a) účinné množství calcitriolu nebo jeho proléčiva a b) účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jak je popsána v kterémkoliv z nároků 1 až 4.

12. Produkt, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje a) farmaceutický prostředek, obsahující účinné množství kyseliny retinoové, jejího derivátu nebo její stereochemicky izomerní formy a farmaceuticky přijatelný nosič a b) farmaceutický prostředek, obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jak je popsána v kterémkoliv z nároků 1 až 4 a farmaceuticky přijatelný nosič, jako kombinální preparát, pro současné, oddělené nebo postupné použití při dermatologických nebo onkologických chorobách.

13. Produkt, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

a) farmaceutický prostředek, obsahující účinné množství calcitriolu nebo jeho proléčiva nebo jeho stereochemicky izomerní formy a farmaceuticky přijatelný nosič a b) farmaceutický prostředek, obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jak je popsána v kterémkoliv z nároků 1 až 4 a farmaceuticky přijatelný nosič, jako kombinační preparát, pro současné, oddělené nebo postupné použití při dermatologických nebo onkologických chorobách.

14. Produkt, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje

a) farmaceutický prostředek, zahrnující farmaceuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv nároku 1 až 4 a farmaceuticky přijatelný nosič; a b) farmaceutický prostředek zahrnující farmaceuticky účinné množství antineoplastického činidla a farmaceuticky přijatelný nosič jako kombinační preparát, pro současné, oddělené nebo postupné použití při dermatologických nebo onkologických chorobách.