

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **27.11.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.11.2001 21.06.2002**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/0115342 2002/0207697**
(33) Země priority: **FR FR**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.01.2005**
(Věstník č. 1/2005)
(86) PCT číslo: **PCT/FR2002/004055**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2003/045926**

(21) Číslo dokumentu:

2004-760

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 249/12 A 61 K 31/4196
C 07 D 405/12 A 61 P 35/00
C 07 D 403/12 A 61 P 5/00
C 07 D 405/04 A 61 P 25/00
C 07 D 417/04
C 07 D 409/04
C 07 D 403/04
C 07 D 401/04

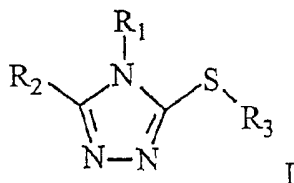
(71) Přihlašovatel:
**SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.),
Paris, FR**

(72) Původce:
Galcera Contour Marie-Odile, Bondoufle, FR
Sidhu Alban, Vauhallan, FR
Roubert Pierre, Paris, FR
Thurieu Christophe, Paris, FR

(74) Zástupce:
JUDr. Otakar Švorčík, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Deriváty 5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazolů, způsob
jejich přípravy a jejich použití jako léčivo**

(57) Anotace:
Řešení se týká nových derivátů 5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazolů obecného vzorce I, ve kterém R₁, R₂ a R₃ představují různé skupiny, způsobů jejich výroby paralelní syntézou v kapalně fázi a jejich použití jako léčiva. Tyto produkty mají dobrou afinitu k jistým podtypům receptorů somatostatinu a jsou obzvláště zajímavé pro léčení patologických stavů a onemocnění, na kterých se podílí jeden nebo více receptorů somatostatinu. Řešení se také týká farmaceutických kompozic obsahujících uvedené produkty a jejich použití pro přípravu léčiv.



CZ 2004 - 760 A3

**Deriváty 5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazolů, způsob jejich
přípravy a jejich použití jako léčivo**

Oblast techniky

Předložená přihláška vynálezu se týká nových derivátů 5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazolů a způsobů přípravy paralelních způsobů přípravy v kapalně fázi. Tyto produkty mají dobrou afinitu k jistým typům receptorů somatostatinu a jsou obzvláště užitečné pro léčení patologických stavů nebo onemocnění, na kterých se podílí jeden (nebo více) z receptorů somatostatinu. Předložený vynález se také týká farmaceutických kompozic, obsahujících uvedené produkty a jejich použití pro přípravu léčiva.

Dosavadní stav techniky

Somatostatin (SST) je cyklický tetradekapeptid, který byl poprvé izolován z hypothalamu jako látka inhibující růstový hormon (Brazeau P. a kol., Science 1973, 179, 77-79). Somatostatin také působí jako neurotransmitter v mozku (Reisine T. a kol., Neuroscience 1995, 67, 777-790; Reisine a kol., Endocrinology 1995, 16, 427-442). Heterogenita biologických funkcí somatostatinu a vztahy mezi strukturou a aktivitou u jeho peptidových analogů, vedly k objevu 5 podtypů receptorů vázaných k membráně (Yamada a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 89, 251-255, 1992; Raynor, K. a kol., Mol. Pharmacol., 44, 385-392, 1993). Molekulární klonování umožnilo ukázat, že

biologická aktivita somatostatinu je přímo závislá na těchto pěti podtypech receptorů.

Funkční role těchto receptorů jsou v současné době aktivně studovány.

Preferenční aktivace podtypů 2 a 5 byly vztaženy k potlačení, v adenomech vylučujících tyto hormony, růstového hormonu GH (akromegalie), hormonu TSH a prolaktinu; ale přesná role každého z těchto podtypů bude teprve muset být určena.

Mezi patologickými poruchami, vztahujícími se k somatostatinu (Moreau J. P. a kol., Life Sciences, 1987, 40, 419; Harris A. G. a kol., The European Journal of Medicine, 1993, 2, 97-105), je možno uvést endokrinní onemocnění, vztahující se k přebytku hormonů jako je růstový hormon, insulin nebo glukagon. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou tedy tímto způsobem indikovány pro léčbu onemocnění jako je akromegalie, adenomy hypofýzy, Cushingova nemoc, gonadotrofinomy a prolaktinomy, diabetes a jeho komplikace, diabetická retinopatie, diabetická nefropatie, hyperthyroidie, gigantismus. Zahrnuty jsou také gastrointestinální onemocnění, onemocnění vztahující se k exokrinní nebo endokrinní gastrické nebo pankreatické hypersekreci nebo také k uvolňování různých peptidů v gastrointestinálním traktu. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou takto indikovány pro léčbu onemocnění jako jsou endokrinní gastroenteropankreatické nádory, jako jsou karcinoidní

syndrom, VIPom, insulinom, nesidioblastóza, hyperinsulinemie, glukagonom, gastrinom a Zollinger - Ellisonův syndrom, GRFom stejně tak jako akutní krvácení oesofagiálních varixů, gastroesofageální reflux, gastroduodenální reflux, pankreatida, enterokutánní a pankreatické píštěle, ale také průjmy, potíže vztahující k peptidu uvolňujícímu gastrin, k sekundárním patologiím u intestinálních štěpů, portální hypertenze stejně tak jako krvácení vředů u nemocných cirhózou, gastro-intestinální krvácení, krvácení gastroduodenálních vředů, Crohnova nemoc, roztroušená skleróza, dumping syndrom, syndrom tenkého střeva, hypotenze, sklerodermie a medulární karcinom štítné žlázy. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou indikovány pro léčbu nemocí vztahujících se k buněčné hyperproliferaci jako jsou rakoviny a zejména rakovina prsu, rakovina prostaty, rakovina štítné žlázy stejně tak jako rakovina slinivky břišní a kolorektální rakovina, rakovina mozku, rakovina plic, fibrózy a zejména fibróza ledvin, fibróza jater, fibróza plic, fibróza kůže a stejně tak fibróza centrálního nervového systému a také fibróza nosu a fibróza indukovaná chemoterapií. Další terapeutické oblasti jako je cefalea (bolest hlavy), včetně cefaley související s nádory hypofýzy, bolesti, psychické změny jako je úzkost, deprese a schizofrenie, chemoterapie, jizvení zranění, ledvinová nedostatečnost vzniklá opožděným vývojem, obezita a opožďování růstu způsobené obezitou, opožďování růstu dělohy, dysplasie kostry, Noonanův syndrom, syndrom zástavy dechu ve spánku, Gravesova nemoc, polycystické onemocnění vaječníků, pseudocysty slinivky břišní a ascity (břišní vodnatelnost),

leukémie, meningiom, kachexie způsobená rakovinou, inhibice *H. pylori*, psoriáza stejně tak jako neurodegenerativní onemocnění jako je demence, epilepsie nebo Alzheimerova nemoc. Je také možno uvést osteoporózu.

Přihlašovatelé zjistili, že sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce vykazují afinitu a selektivitu pro receptory somatostatinu. Jelikož somatostatin a jeho peptidové analogy mají často špatnou biologickou dostupnost cestou orální a slabou selektivitu (Robinson, C., *Drugs of the Future*, 1994, 19, 992; Reubi, J. C. a kol., *TIPS*, 1995, 16, 110), uvedené sloučeniny, nepeptidoví agonisté nebo antagonisté somatostatinu, mohou být výhodně použity pro léčení patologických stavů nebo onemocnění, jako jsou stavy a onemocnění uvedené výše a na kterých se podílí jeden nebo více receptorů somatostatinu. Výhodně mohou uvedené sloučeniny být použity pro léčbu akromegalie, adenomů hypofýzy, gastrické nebo pankreatické hypersekrece, gastroenteropankreatických nádorů, rakoviny prsu, rakoviny prostaty, rakoviny štítné žlázy, rakoviny plic a fibróz.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také analogy urotensinu II a jsou tedy obzvláště zajímavé pro léčbu patologických stavů nebo onemocnění, na kterých se podílí urotensin II.

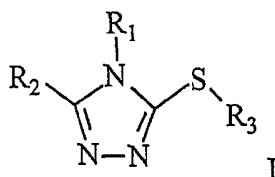
Různé formy urotensinu II (U-II), cyklického peptidu, který byl sekvenován před více než 20 lety, byly izolovány ve více druzích ryb a obojživelníků. Tyto peptidy vykazují schopnost kontrakce hladkého svalstva stejně tak jako

vysokou vasokonstriční schopností. Později byl urotensin II klonován v různých druzích savců, včetně člověka. Lidský urotensin (hU-II) je cyklický undekapeptid, ve kterém se nachází cyklická hexapeptidová složka, která se nachází také u jiných zvířecích forem proteinu (P. Grieco a kol., Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 3731-3739). U člověka vykazuje U-II významnou vasokonstriční aktivitu na cévy a artérie in vitro. Kromě toho jsou U-II a jeho receptor přítomny v mozku krys, což naznačuje jeho možnou roli jako neurotransmiter nebo neuromodulátor v centrálním nervovém systému (J. J. Maguire, A. P. Davenport Br J Pharmacol 2002, 579-588).

Sloučeniny obecného vzorce popsaného dále, jako analogy urotensinu II, mohou být používány pro léčbu patologických stavů souvisejících s hypertenzí (portální, pulmonární, renální, cerebrální), pro léčbu kardiovaskulárních poruch (srdeční hypertrofie, srdeční arytmie, angina), plicních poruch (astma), stejně tak jako aterosklerózy a mrtvice. Kromě toho U-II a jeho receptor jsou přítomny v centrálním nervovém systému savců a proto sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou také být použity při léčbě úzkosti, stresu, schizofrenie, deprese a změn neuromuskulárních funkcí.

Předmět vynálezu

Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce



ve formě racemické, ve formě enantiomeru nebo v libovolné kombinaci těchto forem, kde

jeden ze zbytků R_1 , R_2 nebo R_3 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ nebo $-(CH_2)_n-W$

W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje $-O-$, $-S-$, $-C(O)-NH-$, $-C(Z_q)(Z'_q)-$, aryl nebo (C_3-C_7) cykloalkyl;

Z_q a Z'_q představují nezávisle na sobě atom vodíku, aryl popřípadě substituovaný skupinou aryl, (C_3-C_7) cykloalkyl-alkyl, aralkyl, $-C(O)O-R$ nebo $-C(O)-NH-R'$;

R představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl, aryl nebo aralkyl, přičemž aryl a aralkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C_1-C_6) alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C_1-C_6) alkylamino a di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino;

R' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroaryl-alkyl, zbytky aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroaryl-alkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C_1-C_6)

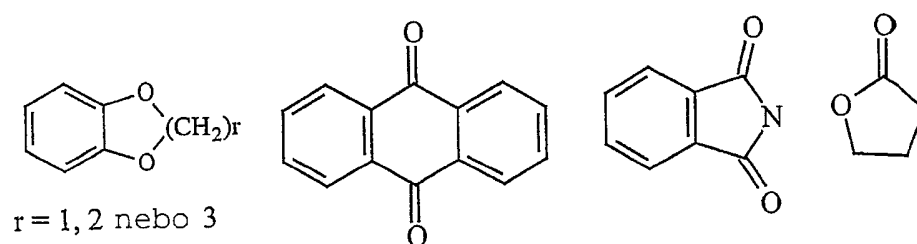
alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkyl)amino;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl nebo heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;

p představuje 0 nebo 1; n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

a další dva zbytky představují nezávisle na sobě zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q']_p-[C(X')(Y')]_m-Z'$

Q' představuje -O-, -S-, -C(O)-, -NH-, -CH=CH- nebo -C≡C-; X', Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino, (C₃-C₇)cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky (C₃-C₇)cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-Y''$, hydroxy,

atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino a di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X" představuje -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- nebo také kovalentní vazbu;

Y" představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu; nebo aryl nebo heteroaryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino a di((C₁-C₆)alkyl)amino;

p' představuje 0 nebo 1, a n', m' a q' představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

s výjimkou sloučenin, ve kterých

i) R₁ představuje (CH₂)₂-W a W představuje morfolino nebo piperaziny, R₂ fenyl, m-chlorfenyl nebo 4-pyridyl, a R₃ atom vodíku;

ii) R₁ představuje (CH₂)₂-W a W představuje pyrrolidiny, R₂ p-chlorfenyl a R₃ atom vodíku;

nebo jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

V definicích uvedených výše výraz atom halogenu představuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, s výhodou atom chloru, atom fluoru nebo atom bromu. Výraz alkyl (pokud není definován přesněji), představuje s

výhodou zbytek alkyl kerý má od 1 do 6 atomů uhlíku, je přímý nebo rozvětvený, jako jsou zbytky methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.-butyl a terc.-butyl, pentyl nebo amyl, isopentyl, neopentyl, hexyl nebo isohexyl. Mimo jiné v předložené přihlášce vynálezu zbytek $-(CH_2)_n-$ představuje uhlovodíkový řetězec obsahující n atomů uhlíku, který může být přímý nebo rozvětvený; tento zbytek $-(CH_2)_n-$ tedy může představovat alkylové zbytky, tak jak byly definovány výše.

Výraz (C_3-C_7) cykloalkyl označuje monocyklický uhlíkatý systém, obsahující od 3 do 7 atomů uhlíku, a s výhodou cykly cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl. Výraz heterocykloalkyl označuje nasycený cykloalkyl, obsahující od 2 do 7 atomů uhlíku a alespoň jeden heteroatom. Tento zbytek může obsahovat více heteroatomů, které jsou stejné nebo odlišné. S výhodou jsou tyto heteroatomy zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku, atom síry nebo atom dusíku. Jako příklady heterocykloalkylů je možno uvést cykly obsahující alespoň jeden atom dusíku, jako je pyrrolidin, pyrrolidinon, imidazolidin, pyrrazolidin, isothiazolidin, thiazolidin, isoxazolidin, piperidin, piperazin nebo morfolin, nebo také tetrahydrofuran nebo tetrahydrothiofen.

Zbytky alkoxy mohou odpovídat zbytkům alkyl, uvedeným výše, jako je například zbytek methoxy, ethoxy, propyloxy nebo isopropyloxy, ale také butoxy přímý, sekundární nebo terciární, a pentyloxy. Výraz alkoxykarbonyl označuje s výhodou zbytky, ve kterých zbytek alkoxy je jak bylo

definováno výše, jako například methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl.

Výraz aryl představuje aromatický zbytek, tvořený jedním cyklem nebo kondenzovanými cykly, jako například zbytek fenyl, naftyl nebo fluorenyl. Výraz heteroaryl označuje aromatický zbytek, tvořený jedním cyklem nebo kondenzovanými cykly, ve kterém alespoň jeden cyklus obsahuje jeden nebo více heteroatomů, které jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom síry, atom dusíku nebo atom kyslíku. Jako příklad zbytku heteroaryl je možno uvést zbytky thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl, chinolyl, isochinolyl, chinoxalyl, naftyridyl, xanthenyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, benzoxadiazoyl. Výrazy aralkyl (arylalkyl), cykloalkyl-alkyl a heteroaryl-alkyl označují s výhodou zbytky, ve kterých zbytek aryl, cykloalkyl a heteroaryl a zbytek alkyl jsou jako bylo definováno výše; jako příklad arylalkylu je možno uvést benzyl a fenethyl.

Výrazy alkylamino a dialkylamino označují s výhodou zbytky, ve kterých zbytky alkyl jsou jako bylo definováno výše, jako například methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino nebo (methyl)(ethyl)amino.

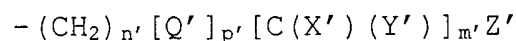
S výhodou se předložený vynález týká sloučenin obecného vzorce I jak byl definován výše, a ve kterém R_1 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$

Q představuje aryl nebo (C₃-C₇)cykloalkyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;

p představuje 0 nebo 1, a n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R₂ představuje zbytek obecného vzorce



Q' představuje -O-;

X' představuje atom vodíku,

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, kyano, amino, (C₃-C₇)cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl; zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru,

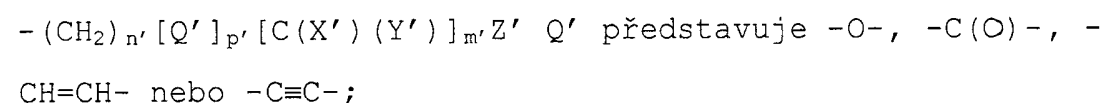
zahrnujícího: -(CH₂)_{q'}-X"-Y", hydroxy, atom halogenu, nitro, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X" představuje -O-, -S- nebo také kovalentní vazbu;

Y" představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo aryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu;

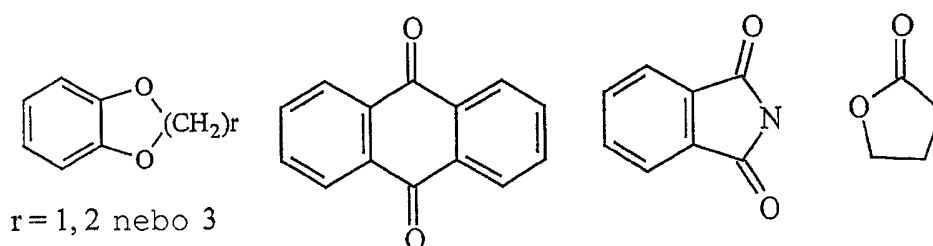
p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m' a q' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R₃ představuje zbytek obecného vzorce



X' představuje atom vodíku;

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆) alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-$ Y'', atom halogenu, nitro, kyano, di((C₁-C₆)alkyl)amino; X'' představuje -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo aryl;

p' představuje 0 nebo 1; n', m' a q' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 6

a zejména

zbytek aryl, který představuje Q je zbytek fenyl; zbytek (C₃-C₇)cykloalkyl, který představuje Q je zbytek cyklohexyl;

heterocykloalkyl, který společně vytvářejí X a Y s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, je zvolen ze souboru, který zahrnuje: pyrrolidin, piperidin, piperazin a morfolin;

(C₃-C₇)cykloalkyl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z', je zbytek cyklohexyl;

zbytek aryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z', je zvolen ze souboru, který zahrnuje fenyl, naftyl a fluorenyl;

zbytek heteroaryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z' zbytku R₂ je zvolen ze souboru, který zahrnuje thienyl, furyl, benzothienyl, pyridyl, indolyl, thiadiazolyl, chinolyl, isochinolyl, chinoxalyl, xanthenyl a naftyridyl;

zbytek heteroaryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z' zbytku R₃ je zvolen ze souboru, který zahrnuje benzothienyl, furyl, indolyl a isoxazolyl; a zbytek aryl, který představuje Y" je zbytek fenyl.

S výhodou se předložený vynález týká také sloučenin obecného vzorce I jak byl definován výše, a ve kterém

R₁ představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_{n'}[Q']_p[C(X')(Y')]_mZ'$

X' představuje atom vodíku;

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆) alkyl nebo aryl;

zbytek aryl je popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$, atom halogenu, amino;

X'' představuje kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek aryl;

p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R_2 představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_n[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ nebo $-(CH_2)_n-W$

W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje $-C(Z_q)(Z'_q)-$;

Z_q představuje atom vodíku;

Z'_q představuje atom vodíku, aryl popřípadě substituovaný skupinou aryl, (C_3-C_7) cykloalkyl-alkyl nebo aralkyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl nebo (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1, a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

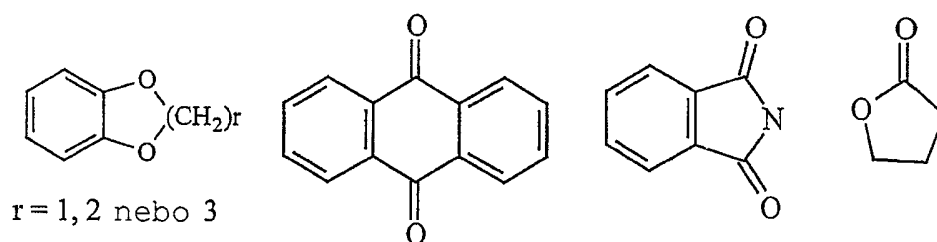
R_3 představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_n'[Q']_p'[C(X')(Y')]_m'Z'$ ve kterém

Q' představuje $-O-$, $-C(O)-$, $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$

X' představuje atom vodíku;

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$ atom halogenu, nitro, kyano, di((C₁-C₆)alkyl)amino; X'' představuje -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo aryl;

p' představuje 0 nebo 1; n' a m' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

a zejména

zbytek aryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z' zbytku R₁ je zvolen ze souboru, který zahrnuje fenyl a naftyl;

heterocykloalkyl, který představuje W, je cyklus piperidin nebo pyrrolidin;

zbytek aryl, který představuje Z'_q, je zbytek fenyl nebo naftyl;

arylový substituent zbytku aryl, který představuje Z'_q, je zbytek fenyl;

zbytek arylalkyl, který představuje Z'_q, je zbytek benzyl;

(C₃-C₇)cykloalkyl zbytku - (C₃-C₇)cykloalkyl-alkyl, který představuje Z'_q, je cyklohexyl;

(C₃-C₇)cykloalkyl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z', je zbytek cyklohexyl;

zbytek aryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z'

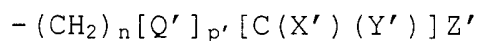
zbytku R₃ je zvolen ze souboru, který zahrnuje fenyl, naftyl a fluorenyl;

zbytek heteroaryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z' zbytku R₃ je zvolen ze souboru, který zahrnuje

benzothienyl, furyl, indolyl a isoxazolyl; a

zbytek aryl, který představuje Y'' je zbytek fenyl.

S výhodou se předložený vynález také týká sloučenin obecného vzorce I jak byl definován výše, a ve kterém R₁ představuje zbytek obecného vzorce



X' představuje atom vodíku; Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, nebo aryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: -(CH₂)_q-, X''-Y'', atom halogenu, amino;

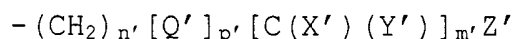
X'' představuje kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek aryl;

p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m'

představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R₂ představuje zbytek obecného vzorce



Q' představuje -O-;

X' představuje atom vodíku;

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆) alkyl, kyano, amino, (C₃-C₇)cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl;

zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: -(CH₂)_q-, X"-Y", hydroxy, atom halogenu, nitro, amino, (C₁-C₆) alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino; X" představuje -O-, -S- nebo také kovalentní vazbu;

Y" představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo aryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu;

p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R₃ představuje zbytek obecného vzorce -(CH₂)_n-[Q]_p-(CH₂)_m-NXY nebo -(CH₂)_n-W

W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje -C(O)-NH-;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆) alkyl nebo heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆) alkyl;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1 a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6; a

zejména

zbytek aryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z'
zbytku R_1 je zvolen ze souboru, který zahrnuje fenyl a
naftyl;

heterocykloalkyl, který představuje W , je cyklus
piperidin;

(C_3-C_7) cykloalkyl, který představují nezávisle na sobě Y' a
 Z' , je zbytek cyklohexyl;

zbytek aryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z'
zbytku R_2 je zvolen ze souboru, který zahrnuje: fenyl,
naftyl a fluorenyl;

zbytek heteroaryl zbytku heteroaryl-alkyl, který
představují nezávisle na sobě X a Y , je cyklus pyridin;
heterocykloalkyl, který společně vytvářejí X a Y s atomem
dusíku, ke kterému jsou vázány, je zvolen ze souboru,
který zahrnuje: piperazin a pyrrolidin;

heteroaryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z'
zbytku R_2 je zvolen ze souboru, který zahrnuje: thienyl,
furyl, benzothienyl, pyridinyl, indolyl a thiadiazolyl; a
zbytek aryl, který představuje Y'' je zbytek fenyl.

Předložený vynález se zejména týká sloučenin obecného
vzorce I jak byl definován výše, ve kterém

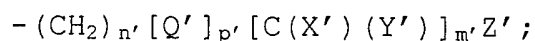
R_1 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-$
 NXY ve kterém

Q představuje zbytek cyklohexyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6)
alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku,
ke kterému jsou vázány, cyklus piperidin;

n představuje 0 nebo 1, p představuje 0 nebo 1 a m představuje celé číslo v rozmezí od 1 do 6;

R₂ představuje zbytek obecného vzorce



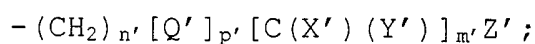
Q' představuje -O-;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, amino, cyklohexyl, fenyl, naftyl, fluorenyl, thienyl, furyl, benzothienyl, thiadiazolyl, indolyl, chinolyl, chinoxalyl, isochinolyl, pyrazinyl, xanthenyl nebo naftyridyl; zbytky fenyl, naftyl, chinolyl a thiadiazolyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: -(CH₂)_{q'}-X''-Y'', hydroxy, atom halogenu, nitro, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino; X'' představuje -O-, -S- nebo také kovalentní vazbu; Y'' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl popřípadě substituovaný atomem halogenu; p' představuje 0 nebo 1; n' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 4; a m' a q' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 4;

R₃ představuje zbytek obecného vzorce

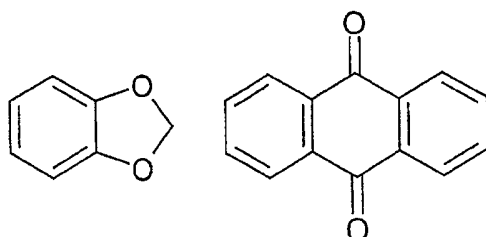


Q' představuje -C(O)-;

X' představuje atom vodíku

Y' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl, fenyl, naftyl, fluorenyl, indolyl, benzothienyl nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky fenyl, benzothienyl a indolyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$, (C₁-C₆)alkoxy, atom halogenu, nitro, kyano, di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X'' představuje -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl;

p' představuje 0 nebo 1; n', m' a q' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

Předložený vynález se zejména týká sloučenin obecného vzorce I jak byl definován výše, ve kterém

R₁ představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_{n'}[Q']_p[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více atomy halogenu které jsou stejné nebo odlišné, nebo naftyl;

p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R₂ představuje zbytek pyrrolydinyl nebo zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$

Q představuje $-C(Z_q)(Z'_q)-$;

Z_q představuje atom vodíku a Z'_q představuje atom vodíku, fenyl popřípadě substituovaný skupinou fenyl, cyklohexylmethyl nebo benzyl;

X a Y představují atom vodíku;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1, a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

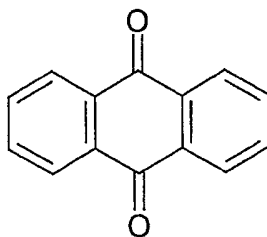
R₃ představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxykarbonyl, fenyl, naftyl nebo fluorenyl, nebo také zbytek obecného vzorce



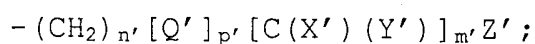
zbytek fenyl je popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q X'' Y''$, atom halogenu, nitro, kyano; X'' představuje $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl;

p' představuje 0, n' a m' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

Předložený vynález se zejména týká sloučenin obecného vzorce I jak byl definován výše, ve kterém

R_1 představuje zbytek obecného vzorce



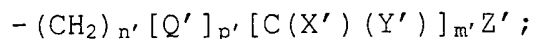
X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, naftyl, nebo fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: atom halogenu, amino nebo fenyl;

p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R_2 představuje zbytek obecného vzorce



X' a Y' představují atom vodíku;

Z' představuje atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, fenyl, naftyl, pyridin nebo benzothienyl, zbytek fenyl je popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-Y''$;

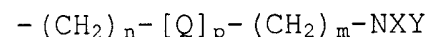
X'' představuje $-O-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl;

p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m'

představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R_3 představuje cyklus piperidin nebo zbytek obecného vzorce



Q představuje $-C(O)-NH$;

X představuje atom vodíku nebo (C_1-C_6) alkyl;

Y představuje atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, nebo (pyridin) - ethyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, cyklus piperazin popřípadě substituovaný skupinou (C_1-C_6) alkyl;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1 a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

S výhodou se také předložený vynález týká produktů obecného vzorce I jak byl definován výše, vyznačujících se tím, že jeden ze zbytků R_1 nebo R_3 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ nebo $-(CH_2)_n-W$ ve kterém

W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje -O-, -S-, -C(O)-NH-, -C(Z_q)(Z'_q)-, aryl nebo (C₃-C₇)cykloalkyl;

Z_q a Z'_q představují nezávisle na sobě atom vodíku, aryl popřípadě substituovaný skupinou aryl, (C₃-C₇)cykloalkyl-alkyl, aralkyl, -C(O)O-R nebo -C(O)-NH-R';

R představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl, aryl nebo aralkyl, přičemž aryl a aralkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino a di((C₁-C₆)alkyl)amino;

R' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroaryl-alkyl, zbytky aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroaryl-alkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl nebo heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;

p představuje 0 nebo 1; n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6; a

obzvláště výhodně, R₁ představuje zbytek obecného vzorce - (CH₂)_n - [Q]_p - (CH₂)_m - NXY ve kterém

Q představuje aryl nebo (C₃-C₇)cykloalkyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;

p představuje 0 nebo 1, a n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6; nebo R₃ představuje zbytek obecného vzorce -(CH₂)_n-[Q]_p-(CH₂)_m-NXY nebo -(CH₂)_n-W ve kterém

W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje -C(O)-NH-;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl nebo un heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1 a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

S výhodou se také předložený vynález týká produktů obecného vzorce I jak byl definován výše, vyznačující se tím, že R₂ představuje zbytek obecného vzorce

-(CH₂)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z' ve kterém

Q' představuje -O-;

X' představuje atom vodíku,

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, kyano, amino, (C₃-C₇)cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl; zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou

identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru,
zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-Y''$, hydroxy, atom halogenu,
nitro, amino, (C_1-C_6) alkylamino, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino;
 X'' představuje $-O-$, $-S-$ nebo také kovalentní vazbu;
 Y'' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl popřípadě substituovaný
jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu,
nebo aryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými
nebo odlišnými atomy halogenu;
 p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m'
představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

Obzvláště výhodně také R_1 představuje zbytek obecného
vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ ve kterém
 X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo $(C_1-$
 $C_6)$ alkyl;
 p a n představují 0, a m představuje celé číslo v rozmezí
od 2 do 6.

Mimořádně výhodně R_2 představuje zbytek aryl nebo
heteroaryl popřípadě substituovaný a zejména naftyl, fenyl,
benzothienyl, chinoxalyl, chinolyl, isochinolyl nebo
indolyl; zbytky fenyl, naftyl a chinolyl, které jsou
popřípadě substituované jedním nebo více zbytky (C_1-C_6)
alkoxy, atom halogenu, nitro, hydroxy, (C_1-C_6) alkyl které
jsou stejné nebo odlišné, přičemž (C_1-C_6) alkyl je sám
popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo
odlišnými atomy halogenu.

Mimořádně výhodně R_3 představuje zbytek obecného vzorce
 $-(CH_2)_n-[Q']_p-[C(X')(Y')]_m-Z'$ ve kterém

X' a Y' představují atom vodíku;

Z' představuje indolyl nebo benzothienyl, zbytek indolyl je popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího:

$-(CH_2)_q-X''-Y''$, (C_1-C_6) alkoxy nebo atom halogenu, X''

představuje $-SO_2-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje fenyl nebo alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu;

Q' představuje 0 nebo 1;

p' představuje 0; n' představuje 0 nebo 1; a m' představuje 0 nebo 1.

Předložený vynález se také zejména týká sloučenin obecného vzorce I jak byl definován výše, ve kterém

R₁ představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-$
NXY

Q představuje zbytek cyklohexyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, cyklus piperidin;

n představuje 0 nebo 1, p představuje 0 nebo 1 a m představuje celé číslo v rozmezí od 1 do 6;

R₂ představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_{n'}-[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;

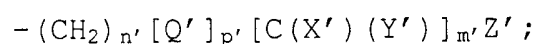
Q' představuje $-O-$;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, amino, cyklohexyl, fenyl, naftyl, fluorenyl, thienyl, furyl, benzothienyl, thiadiazol, indolyl, chinolyl, chinoxalyl, isochinolyl, pyrazinyl, xanthenyl nebo naftyridyl; zbytky fenyl, naftyl, chinolyl a thiadiazolyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího -(CH₂)_q-'X''-Y'', hydroxy, atom halogenu, nitro, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino; X'' představuje -O-, -S- nebo také kovalentní vazbu; Y'' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl popřípadě substituovaný atomem halogenu; p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 4;

R₃ představuje zbytek obecného vzorce

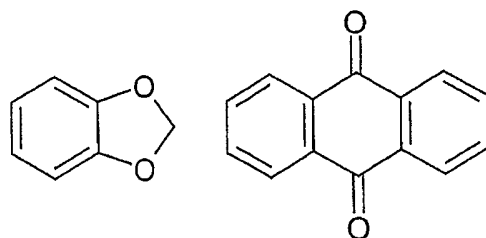


Q' představuje -C(O)-;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl, fenyl, naftyl, fluorenyl, indolyl, benzothienyl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky fenyl, benzothienyl a indolyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$, (C_1-C_6) alkoxy, atom halogenu, nitro, kyano, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino;

X'' představuje $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-SO_2-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl;

p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6,

a obzvláště výhodně

R_1 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ ve kterém

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo (C_1-C_6) alkyl;

p a n představují 0, a m představuje celé číslo v rozmezí od 2 do 6;

R_2 představuje chinoxalyl, chinolyl nebo naftyl, zbytky chinolyl a naftyl jsou popřípadě substituované jedním nebo

více zbytky (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, atom halogenu, které jsou stejné nebo odlišné;

R₃ představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_n[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_mZ'$ ve kterém

X' a Y' představují atom vodíku;

Z' představuje indolyl popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou stejné nebo odlišné zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$, (C₁-C₆)alkoxy nebo atom halogenu;

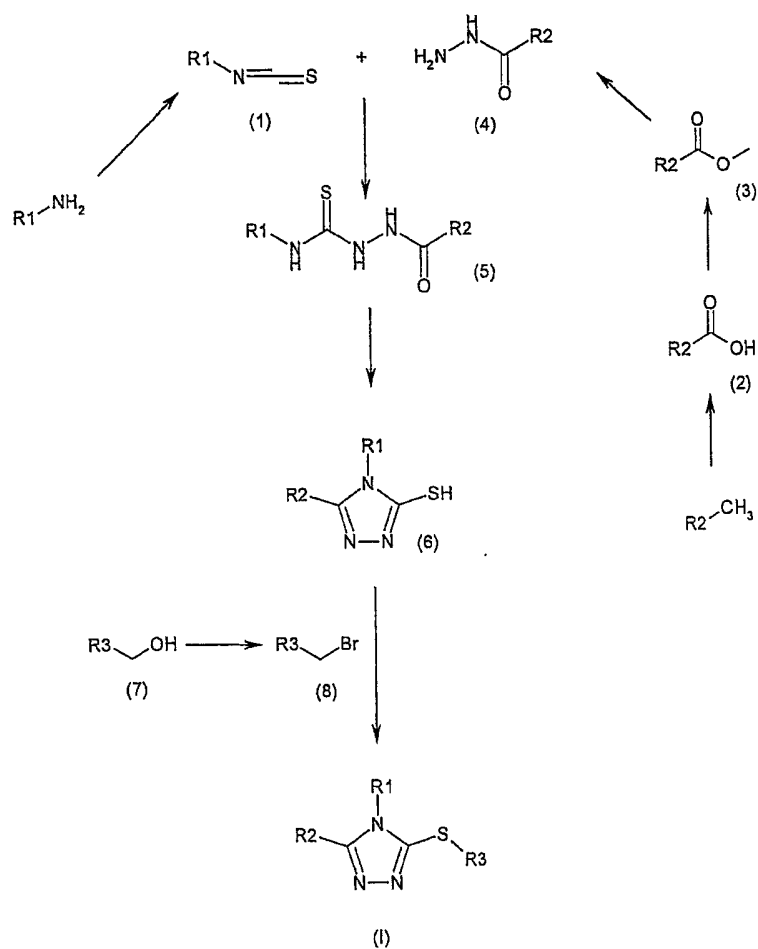
X'' představuje kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu;

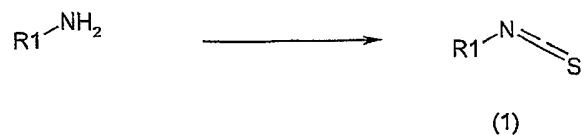
q' představuje 0 nebo 1; p' představuje 0; n' představuje 0 nebo 1; a m' představuje 0 nebo 1.

V předložené přihlášce vynálezu symbol ->* označuje místo připojení zbytku. Pokud toto místo připojení není uvedeno přesně svou polohou na zbytku, označuje to, že místo připojení může být libovolné místo na zbytku, ve kterém takové připojení je možné.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny v kapalně fázi podle následujícího obecného schématu:



1. Příprava isothiokyanátů (1):

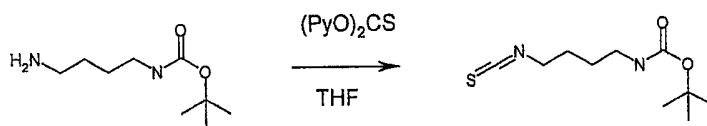


Isothiokyanáty obecného vzorce (1) mohou být připraveny vycházejíce z odpovídajících primárních aminů dvěma způsoby:

1.1 Způsob A:

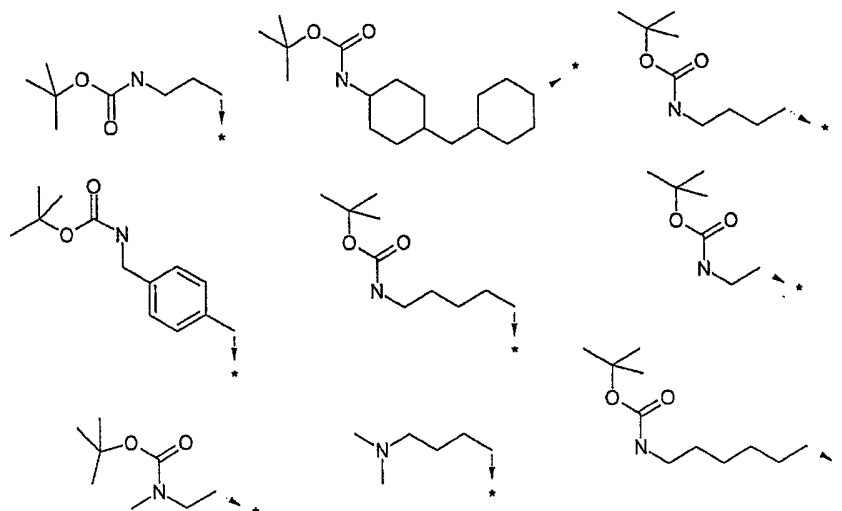
Primární amin se přemění na isothiokyanát působením O,O-di(2-pyridinyl)thiokarbonátu (1 ekv.) v aprotických bezvodých rozpouštědlech jako je dichlormethan, tetrahydrofuran nebo dimethylformamid (Kim, S.; Lee, J. I. Tetrahedron Lett. 1985, 26 (13), 1661-1664). Reakční směs se míchá za teploty okolí po dobu 1 až 4 hodin a potom se rozpouštědla odpaří a reziduum se používá v následujícím kroku bez dalšího čištění.

Příprava 1: terc.-butyl 4-isothiokyanatobutylkarbamát
($C_{10}H_{18}N_2O_2S$, $M = 230,33$)



K O,O-di(2-pyridinyl)thiokarbonátu (3,9 g; 17 mmol) rozpuštěnému v tetrahydrofuranu se přidá terc.-butyl 4-aminobutylkarbamát (3,2 ml; 17 mmol). Roztok se míchá po dobu 2 hodin za teploty okolí. Rozpouštědlo se odpaří a získaná pevná látka se okamžitě použije v následujícím kroku.

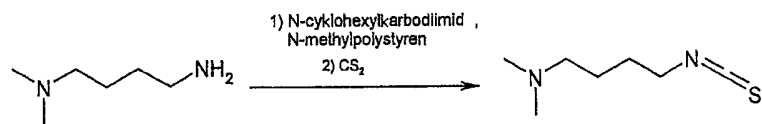
Isothiokyanáty obecného vzorce $R_1\text{NCS}$ byly syntetizovány výše popsaným způsobem s následujícími skupinami R_1 a s tím, že jejich primární a sekundární aminy a jsou chráněny skupinou terc.-butoxykarbonyl:



1.2 Způsob B:

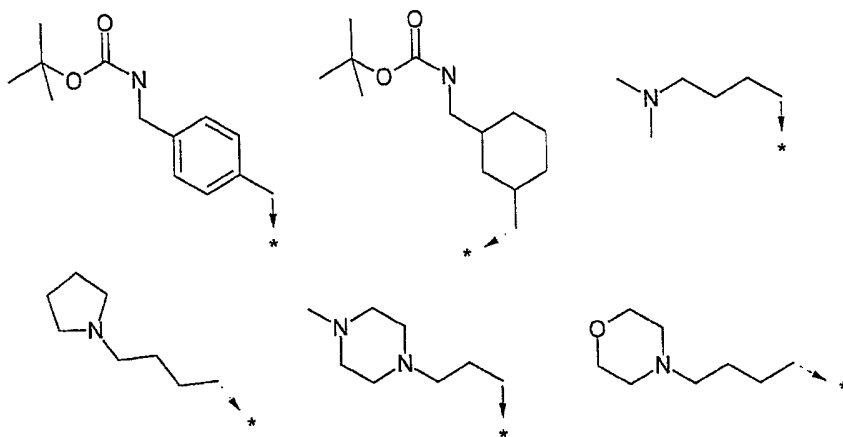
Primární amin se přemění na isothiokyanát působením dithioxomethanu (10 ekv.) v přítomnosti pryskyřice N-cyklohexylkarbodiimid, N-methylpolystyren (Novabiochem; dávka vyšší než 1,5 mmol/g, 1,1 ekv.) předběžně nabobtnalé v aprotickém rozpouštědle jako je dichlormethan nebo tetrahydrofuran. Reakční směs se míchá za teploty okolí po dobu 1 až 4 hodin a potom se filtrát odpaří a používá v následujícím kroku bez dalšího čištění.

Příprava 2: N,N-dimethyl-4-isothiokyanatobutylamin
($C_7H_{14}N_2S$, $M = 158,27$)

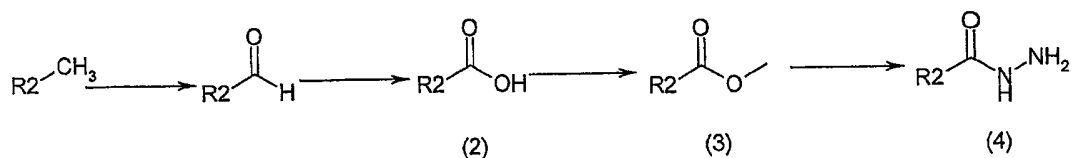


K pryskyřici N-cyklohexylkarbodiimid, N-methylpolystyren (1 g; 1,69 mmol/g;) v dichlormethanu (15 ml), se přidá dithioxomethan (1 ml; 16,6 mmol). Suspenze se míchá po dobu 30 minut a potom se přidá N,N-dimethyl-1,4-butandiamin (0,19 ml; 1,5 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin a potom se filtruje. Filtrát se odpaří a používá okamžitě v následujícím kroku.

Isothiokyanáty obecného vzorce R₁NCS byly syntetizovány postupem podle tohoto způsobu s následujícími skupinami R₁, jejichž primární amins jsou chráněny skupinou terc.-butoxykarbonyl:



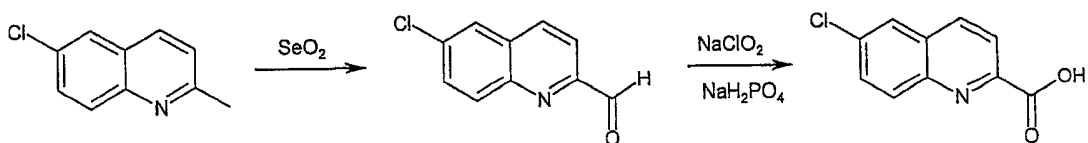
2. Příprava hydrazidů (4):



2.1 Příprava karboxylových kyselin (2):

Pokud nejsou komerčně dostupné, mohou být karboxylové kyseliny obecného vzorce (2), ve kterém R₂ je skupina typu aryl nebo heteroaryl, připraveny vycházejíce z odpovídajícího methylovaného derivátu oxidací na aldehyd, například pomocí oxidu seleničitého, následovanou druhou oxidací na karboxylovou kyselinu, použitím například chloritanu sodného (Bu, X.; Deady, L. W.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C.; Denny, W. A. J Med. Chem. 2001,44,2004-2014).

Příprava 3: Kyselina 6-chlorchinolin-2-karboxylová
(C₁₀H₆ClNO₂, M = 207,62)



Do suspenze oxidu seleničitého (1,87 g; 16,9 mmol; 6 ekv.) v dioxanu (25 ml) se za teploty 80 °C přidá 6-chlor-2-methylchinolin (500 mg; 2,8 mmol). Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin za teploty zpětného toku a potom se

filtruje za tepla nerozpustná složka. Dioxan se potom odpaří za sníženého tlaku a získaný aldehyd se použije bez čištění v následujícím kroku.

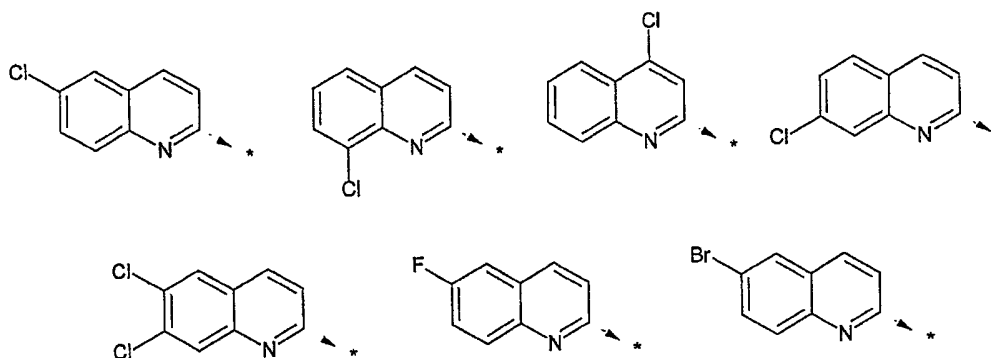
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 10,09 (s, 1H, CHO); 8,57-8,54 (m, 1H, H arom.); 8,27-8,21 (m, 2H, H arom.); 8,02-8,00 (m, 1H, H arom.); 7,91-7,88 (m, 1H, H arom.).

Roztok chloritanu sodného (2,4 g) a dihydrogenfosforečnanu sodného (2,4 g) ve vodě (24 ml) se přidá, v průběhu doby 5 minut, do roztoku 6-chlorchinolin-2-karbaldehydu (536 mg; 2,8 mmol) v tec.-butylalkoholu (56 ml) a 2-methylbut-2-enu (14 ml). Získaná směs se míchá po dobu 4 hodin za teploty okolí. Organická rozpouštědla se odpaří za sníženého tlaku a do rezidua se přidá voda (30 ml). Získaný precipitát se filtruje, promývá vodou a suší za vakua v přítomnosti P_2O_5 . Kyselina 6-chlorchinolin-2-karboxylová se získá ve formě bílého prášku (505 mg; výtěžek = 87 %).

SM/CL: $m/z = 208,01$ (M + H) $t_r = 8,55$ min (podmínka 1).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 8,41-8,39 (m, 1H, H arom.); 8,20-8,11 (m, 3H, H arom.); 7,82-7,79 (m, 1H, H arom.).

Karboxylové kyseliny obecného vzorce R_2COOH byly syntetizovány postupem podle tohoto způsobu s následujícími skupinami R_2 :

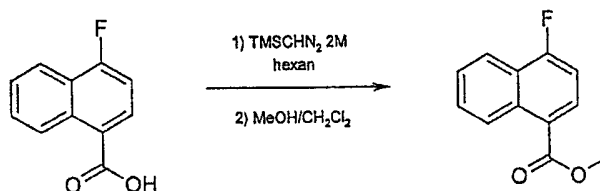


2.2 Příprava methylesterů (3):

Karboxylová kyselina se nejprve transformuje na methylester například působením přebytku diazomethanu nebo působením přebytku náhrady diazomethanu, jako je například trimethylsilyldiazomethan, v methanolu, v přítomnosti nebo nepřítomnosti aprotického rozpouštědla jako je diethylether nebo dichlormethan (Caturla, F.; Najera, C.; Varea, M. Tetrahedron Lett. 1999, 40 (32), 5957-5960). Přbytek diazomethanu se neutralizuje přidáním karboxylové kyseliny jako je například kyselina octová.

Methylestery se izolují po extrakci a promývání a používají se bez dalšího čištění v následujícím kroku.

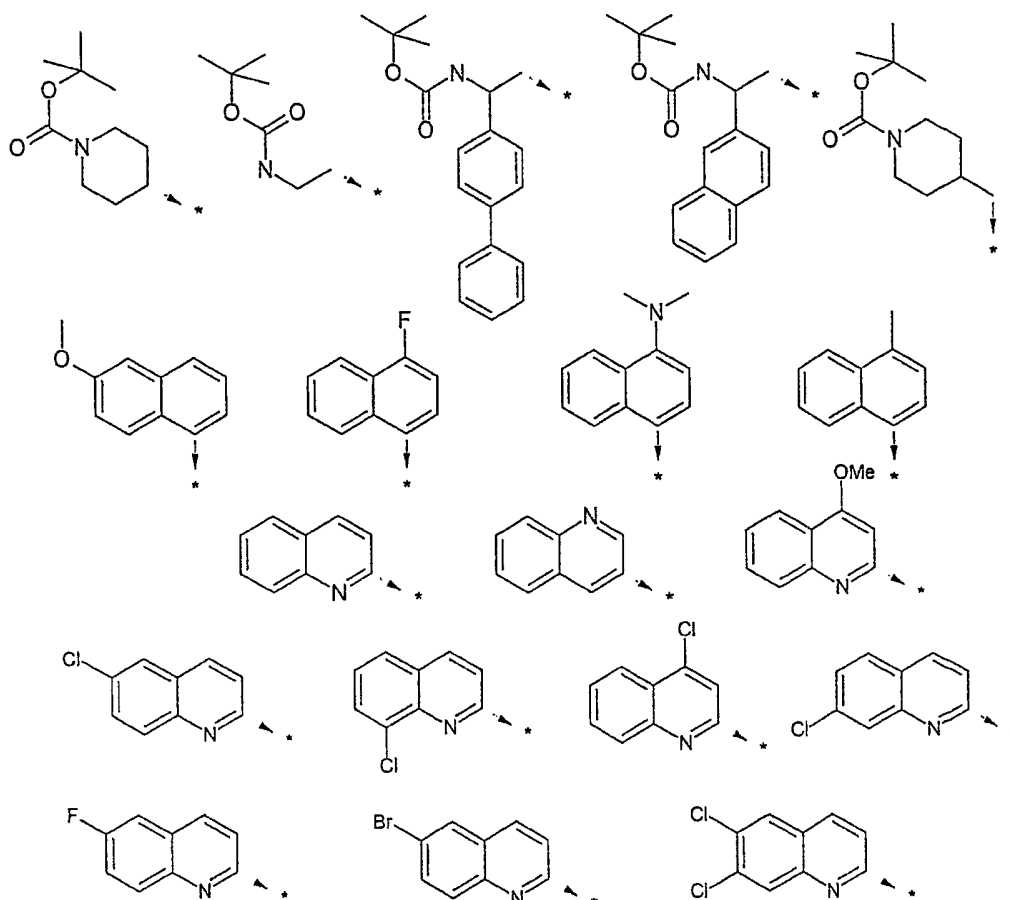
Příprava 4: methyl-4-fluor-1-naftoát ($C_{12}H_9FO_2$, $M = 204,20$)



Do kyseliny 4-fluor-1-naftoové (1 g; 5,3 mmol) rozpuštěné ve směsi dichlormethanu (10 ml) a methanolu (15 ml) se přidává roztok (trimethylsilyl) diazomethanu v roztoku v hexanu (6 ml, 2 mol/l) až do okamžiku, kdy roztok si ponechá slabé žluté zabarvení a nedochází již dále k vývinu plynu. Přebytek (trimethylsilyl) diazomethanu se neutralizuje přidáním několika kapek kyseliny octové octová dokud se tento roztok nestane bezbarvým. Reakční směs se odpaří a potom rozpustí v ethylacetátu (20 ml) a promývá se destilovanou vodou (10 ml), a potom nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická fáze se suší nad síranem sodným, potom se odpaří a suší se za vakua pro získání bílého prášku (0,78 g; výtěžek = 73 %).

SM/CL: $m/z = 205,23$ ($M + H$) $tr = 11,21$ min (podmínka 1).

Methylestery obecného vzorce R_2COOMe byly syntetizovány s následujícími skupinami R_2 , jejichž primární a sekundární aminy jsou chráněny skupinou terc.-butoxykarbonyl:

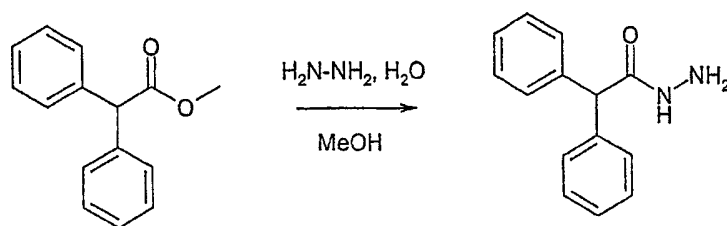


2.3 Příprava hydrazidů (4):

Hydrazidy obecného vzorce (4) mohou být získány působením hydrátu hydrazinu (3 až 10 ekv.) na estery obecného vzorce (3) v polárním protickém rozpouštědle jako je ethanol nebo methanol (Leung, H. K.; Phillips, B. A.; Cromwell, N. H., J. Heterocycl. Chem. 1976, 13, 247-252). Reakce se udržuje po dobu od 18 do 96 hodin za teploty okolí nebo za teploty 50 °C. Po odpaření se reakční směs vyjme rozpouštědlem jako je ethylacetát a promývá se vodou. Hydrazidy se

získají po odpaření organických fází a převedení do pevné fáze.

Příprava 5: 2,2-difenylacetohydrazid ($C_{14}H_{14}N_2O$, $M = 226,28$)

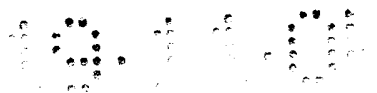


Do methyl-difenylacetátu (1,19 g; 5 mmol) rozpuštěného v methanolu (15 ml) se přidá hydrát hydrazinu (7 ml; 50 mmol). Reakční směs se míchá za teploty okolí po dobu 60 hodin a potom se rozpouštědlo odpaří. Reziduum se rozpustí v ethylacetátu (20 ml) a promývá se destilovanou vodou (15 ml) a potom vodným roztokem nasyceným chloridem sodným (15 ml). Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, potom se odpaří a suší se za vakua pro získání bílého prášku (0,94 g; výtěžek = 83 %).

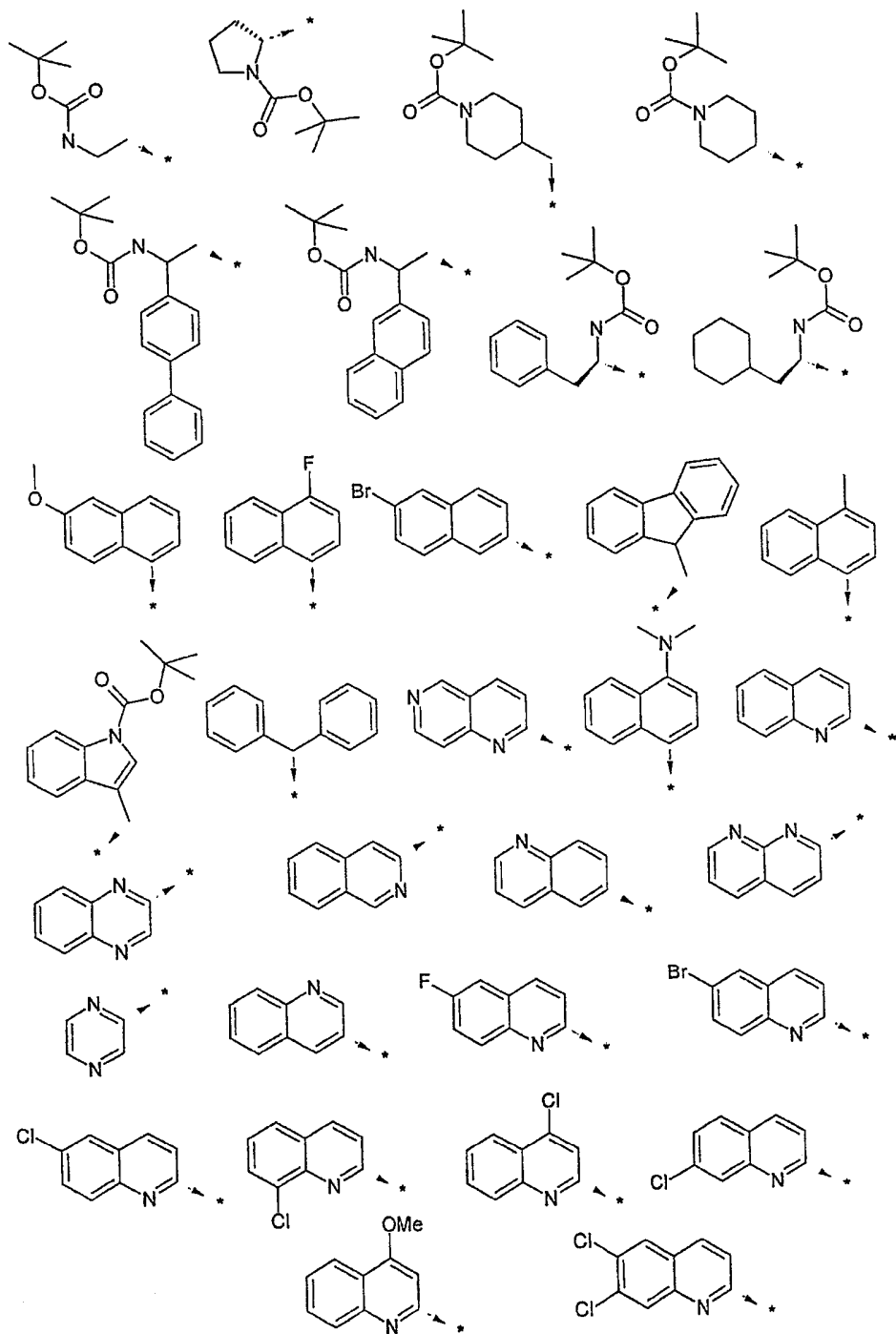
1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9,44 (široký s, 1H, NH); 7,33-7,20 (m, 10H, arom.); 4,82 (s, 1H, CH); 4,30 (široký s, 2H, NH_2).

SM/CL: $m/z = 227,30$ ($M + H$) $tr = 10,19$ min (podmínka 1).

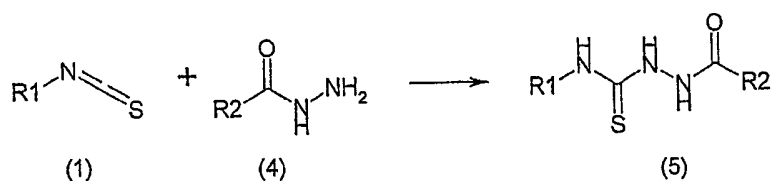
Hydrazidy obecného vzorce $R_2CONHNH_2$ byly připraveny s následujícími skupinami R_2 následující, jejichž primární a



sekundární aminy jsou chráněny skupinou terc.-
butoxykarbonyl:



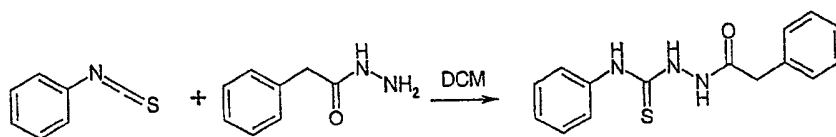
3. Příprava hydrazinkarbothioamidů (5):



Isothiokyanáty obecného vzorce (I) (1,1 ekv.) se přidají k hydrazidům obecného vzorce (4) v aprotickém rozpouštědle jako je dichlormethan nebo dimethylformamid a reakční směs se míchá za teploty okolí po dobu 18 až 24 hodin.

Hydrazinkarbothioamidy (5) se získají po filtraci nebo odpaření reakční směsi a používají se v následujícím kroku bez dalšího čištění.

Příprava 6: N-fenyl-2-(fenylacetyl)hydrazinkarbothioamid
($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$, $M = 285,37$)



Do 2-fenylacetohydrazidu (1,5 g; 10 mmol) rozpuštěného v dichlormethanu (20 ml) se přidá fenylisothiokyanát (1,3 ml; 11 mmol). Roztok se míchá za teploty okolí až do precipitace produktu. Vytvořená bílá pevná látka se

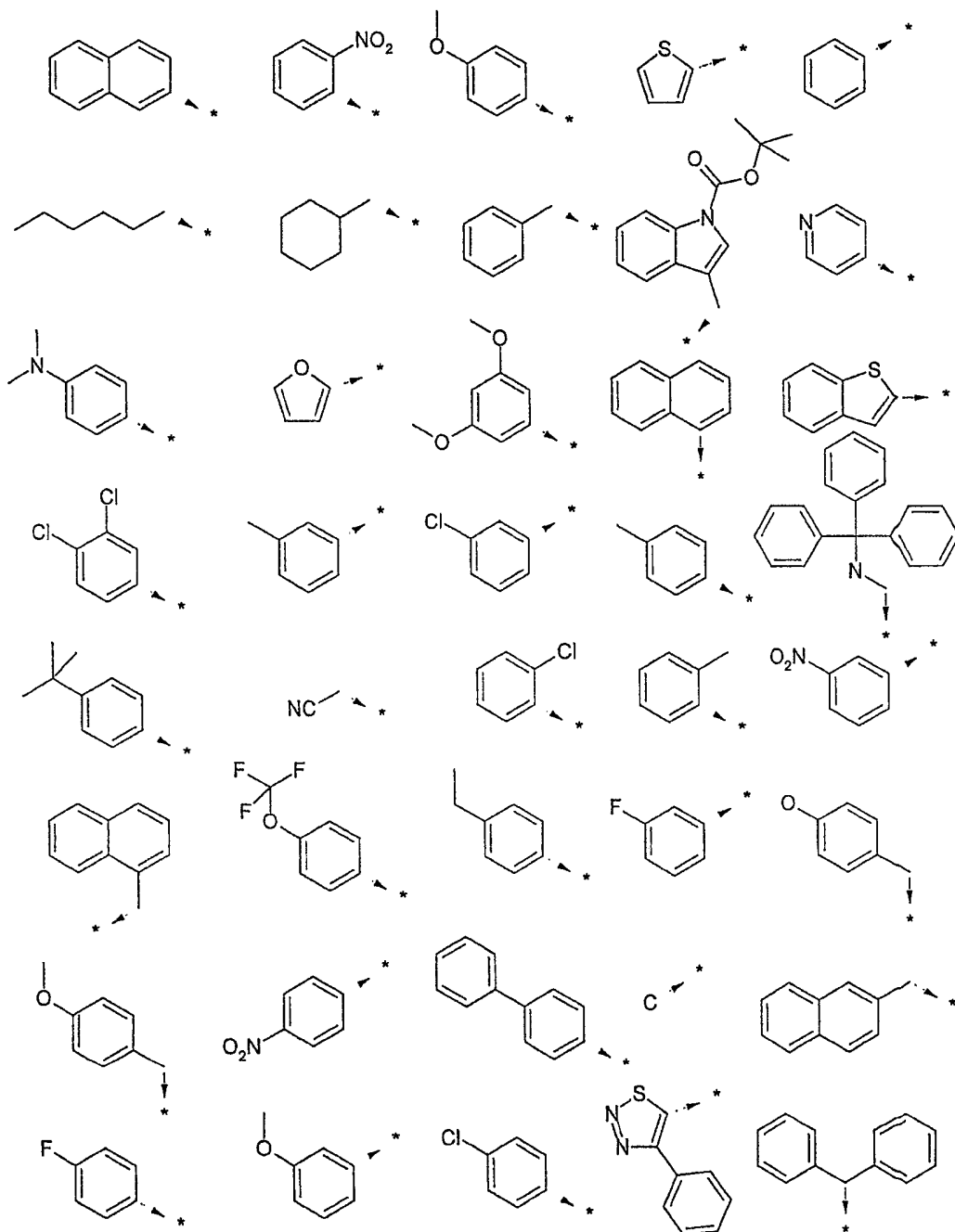
filtruje a promývá pomocí ethyletheru (10 ml) a suší se za vakua (2,1 g; výtěžek = 74%).

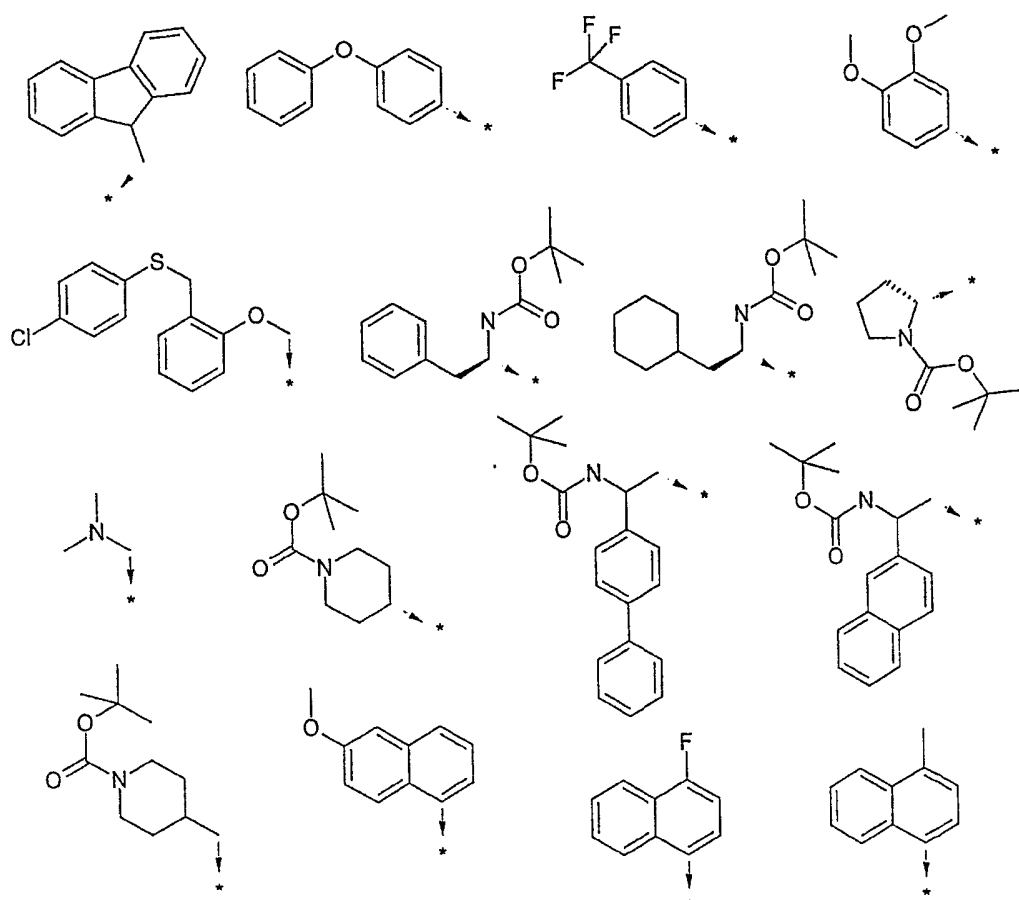
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,15 (široký s, 1H, NH); 9,59 (široký s, 2H, NH_2); 7,44-7,42 (m, 2H, arom.); 7,35-7,28 (m, 5H, arom.); 7,25-7,22 (m, 2H, arom.); 7,18-7,14 (m, 1H, arom.); 3,52 (s, 2H, CH_2).

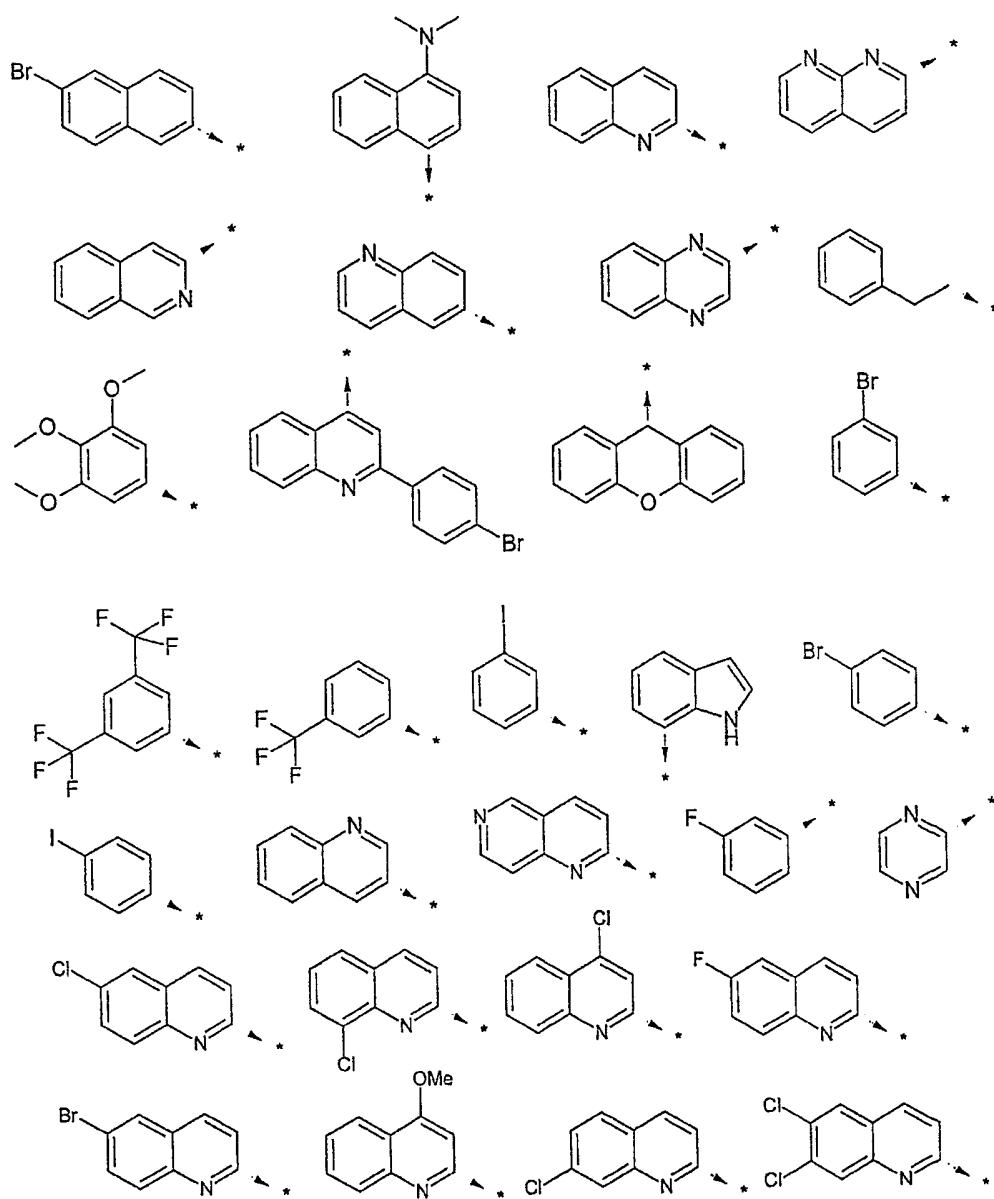
SM/CL: $m/z = 286,26$ (M + H) $t_r = 8,13$ min (podmínka 1).

Hydrazinkarbothioamidy obecného vzorce (5) byly syntetizovány pro přípravu sloučenin podle předloženého vynálezu, které mají následující skupiny R_1 a R_2 , jejichž primární a sekundární aminy jsou chráněny skupinou terc.-butoxykarbonyl:

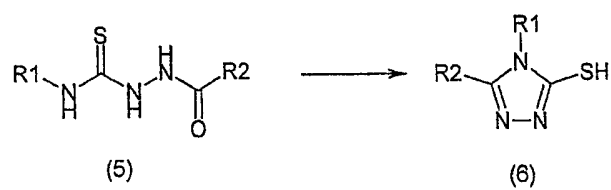
R_1

 R_2 



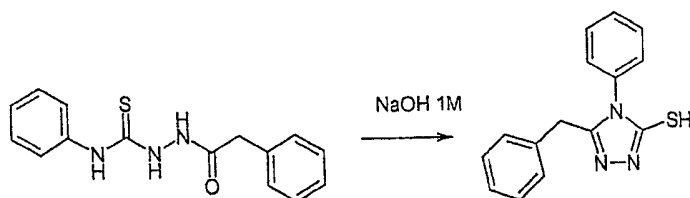


4. Příprava triazolů (6):



Po rozpuštění hydrazinthiokarbamidu obecného vzorce (5) v rozpouštědle typu dioxanu nebo toluenu, se provádí krok cyklizace v protickém rozpouštědle jako je ethanol nebo methanol v přítomnosti roztoku hydroxidu sodného (1M až 4M) nebo hydroxidu draselného (1M až 4M). Reakce se udržuje na teplotě 85 °C po dobu v rozmezí od 4 hodin do 18 hodin a potom se provede odpaření rozpouštědel, získaný thiolát se pomocí iontoměničové pryskyřice jako je například pryskyřice Amberlite IRN 77 (kation H+) (Prolabo). Pryskyřice se filtruje a filtrát se koncentruje. Může být provedeno čištění na koloně oxidu křemičitého.

Příprava 7: 5-benzyl-4-fenyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol
(C₁₅H₁₃N₃S, M = 267,35)



Do N-fenyl-2-(fenylacetyl)hydrazinkarbothioamidu (3,7 g; 13 mmol) rozpuštěného ve směsi dioxanu (30 ml) a methanolu (10 ml) se přidá normální vodný roztok hydroxidu sodného (20 ml). Roztok se míchá a zahřívá se na teplotu 85 °C po dobu 4 hodin. Rozpouštědla se potom odpaří a reziduum se rozpustí v methanolu (25 ml). Do roztoku se přidají iontoměničové pryskyřice předběžně propláchnuté v methanolu

(Amberlite IRN 77,50 g, Prolabo), směs se míchá po dobu 15 minut a potom se filtruje. Filtrát se odpaří a potom se suší za vakua (3,4 g; výtěžek = 98 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,78 (široký s, 1H, SH); 7,48-7,46 (m, 3H, arom.); 7,23-7,17 (m, 5H, arom.); 6,92-6,90 (m, 2H, arom.); 3,85 (s, 2H, CH_2).

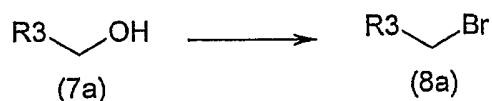
SM/CL: $m/z = 268,23$ (M + H) $t_r = 5,72$ min (podmínka 2).

Triazoly obecného vzorce (6) byly připraveny s použitím stejných skupin R_1 a R_2 , jako bylo popsáno výše pro přípravu hydrazinkarbothioamidů (5).

5. Příprava bromovaných meziproductů (8):

5.1 Příprava benzylbromidů (8a):

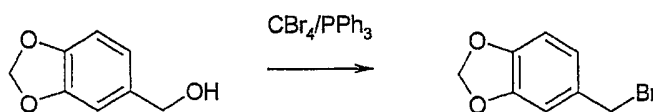
5.1.1 Obecný případ:



Benzylbromidy obecného vzorce (8a) mohou být získány vycházejíce z odpovídajících alkoholů (7a) postupujícíe způsoby popsányi v literatuře, například působením vodnou kyselinou bromovodíkovou za teploty zpětného toku (Kinoshita, T.; Olcunaka, T.; Ohwada, H.; Furukawa, S. J; Heterocycl. Chem. 1991, 28 (8), 1901-1909) nebo působením

halogenidem anorganické kyseliny jako je PBr_3 nebo SOBr_2 (Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B. -D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett* 2000, 41 (17), 3011-3014) nebo také pomocí působení směsi N-bromsuccinimidu nebo CBr_4 a trifenylyfosfinu v aprotickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran nebo dichlormethan (Amici, R.; Pevarello, P.; Colombo, M.; Varasi, M. *Synthesis* 1996, (10), 1177-1179, Campbell, J. A.; Rapoport, H. J. *Org Chem.* 1996, 61 (18), 6313-6325).

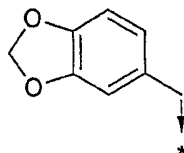
Příprava 8: 5-(brommethyl)-1,3-benzodioxol ($\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_2$, $M = 215,05$)



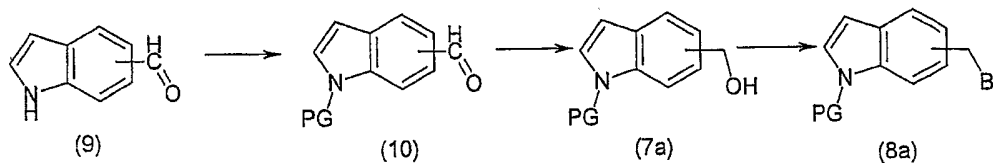
Do 5-(methanol)-1,3-benzodioxolu (1,5 g; 10 mmol) rozpuštěného v dichlormethanu (30 ml), se přidá tetrabrommethan (3,8 g; 11,5 mmol) a potom se směs ochladí na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$. Po částech se přidá trifenylyfosfin (3,0 g; 11,5 mmol), roztok se míchá po dobu dvou hodin za teploty okolí. Rozpouštědlo se odpaří a získaná pevná látka se čistí chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: heptan/ethylacetát: 3/1). Frakce se odpaří a získaná pevná látka se suší za vakua (2,1 g; výtěžek = 97 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 7,02-6,98 (m, 1H, arom.); 6,96-6,93 (m, 1H, arom.); 6,88-6,86 (m, 1H, arom.); 6,02 (s, 2H, CH_2); 4,66 (s, 2H, CH_2).

Benzylbromid obecného vzorce R_3Br byl syntetizován s následujícími skupinami R_3 :



5.1.2 Speciální případ methylinolbromidů (8a):

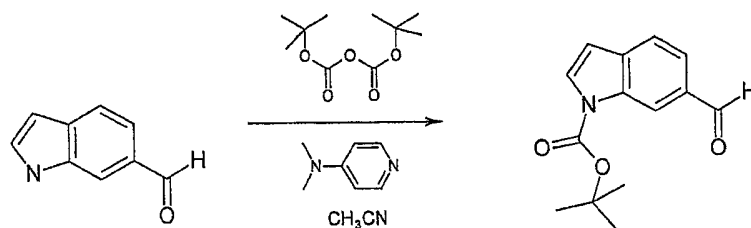


V případě, kdy bromované meziprodukty obecného vzorce (8a) jsou typu methylinolů, mohou být získány ve 3 krocích vycházejíce z odpovídajících indol-karbaldehydů, nejprve ochranou skupiny indol, a potom redukcí aldehydové funkční skupiny následované nakonec bromací takto získané alkoholové funkční skupiny.

5.1.2.1 Ochrana indolové skupiny: Odpovídající ochranná skupina, jako je například skupina typu karbamátu (například skupina terc.-butoxykarbonyl) se přiojí ke

skupině indol obvyklými způsoby známými odborníkovi v oboru (P. J. Kocienslci, *Protecting Groups*, 192 (Georg Thiem Verlag Stuttgart, 1994)), například za pomoci di-terc.-butyl dikarbonátu v acetonitrilu nebo dimethylformamidu za teploty okolí v přítomnosti katalyzátoru jako je dimethylaminopyridin.

Příprava 9: terc.-butyl 6-formyl-1H-indol-1-karboxylát
($C_{14}H_{15}NO_3$ M=245,28)



Do 1H-indol-6-karbaldehydu (0,5 g; 3,44 mmol), rozpuštěného v acetonitrilu (15 ml) se přidají di-terc.-butyl dikarbonát (0,827g; 3,8 mmol) a 4-N-dimethylaminopyridin (0,19 mmol; 21mg). Směs se míchá za teploty okolí po dobu 16 hodin. Acetonitril se odpaří; reziduum rozpuštěné v ethylacetátu (30 ml) se promývá dvakrát destilovanou vodou (20 ml) a potom vodným roztokem nasyceným chloridem sodným (20 ml). Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, odpaří se a suší se za vakua. Očekávaný produkt se získá ve formě bílé pevné látky (0,514 g; výtěžek= 61 %).

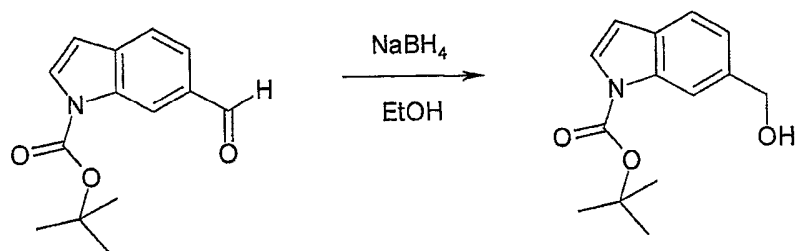
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 10,06 (s, 1H, CHO); 8,60 (s, 1H, arom.); 7,92-7,91 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, arom.), 7,81-7,75 (m, 2H, arom.); 6,84-6,83 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, arom.); 1,65 (s, 9H, t-Bu).

SM/CL: $m/z = 268,23$ ($M + H$) $t_r = 5,72$ min (podmínka 1).

5.1.2.2 Příprava alkoholů (7a):

Alkoholy obecného vzorce (7a) mohou být získány redukcí aldehydů obecného vzorce (10) postupující obvyklými způsoby známými odborníkovi v oboru, jako jsou například působení systémem $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ -Zn ve směsi vody a DMF za teploty okolí (Baruah, R. N. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33 (37), 5417-5418) nebo také za pomoci NaBH_4 v ethanolu za teploty okolí (Cho, Y. J.; Lee, S. H.; Bae, J. W.; Pyun, H. J.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41 (20), 3915-3917) nebo nakonec také za pomoci Bu_3SnH v protickém rozpouštědle jako je například methanol (Kamiura, K.; Wada, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40 (51), 9059-9062).

Příprava 10: terc.-butyl 6-(hydroxymethyl)-1H-indol-1-karboxylát ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$; $M = 247,30$)



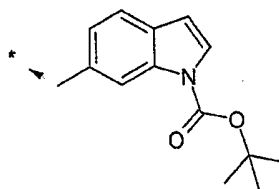
Terc.-butyl 6-formyl-1H-indol-1-karboxylát (0,514 g; 2,1 mmol) se rozpustí v ethanolu (5 ml) a potom se pomalu přidá borhydrid sodný (0,159 g; 4,2 mmol) a roztok se míchá za teploty okolí po dobu 2 hodin. Rozpouštědlo se odpaří, a reziduum se znovu rozpustí v ethyletheru (20 ml) a promývá se roztokem hydroxidu sodného (1N; 10 ml) a potom nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická fáze se suší nad síranem hořečnatým, potom se odpaří a suší za vakua. Alkohol se získá ve formě bílé pevné látky (0,48 g, výtěžek = 93 %).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,09 (s, 1H, arom.); 7,61-7,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, arom.); 7,54-7,52 (d, $J = 8$ Hz, 1H, arom.); 7,18-7,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H, arom.); 6,66-6,65 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, arom.); 5,22-5,19 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H, OH); 4,60-4,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H, CH_2); 1,62 (s, 9H, t-Bu).
SM/CL: m/z = fragmentované; tr = 10,28 min (podmínka 1).

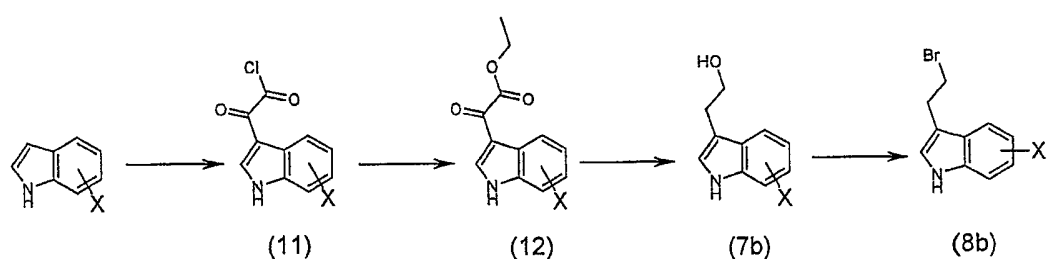
5.1.2.3 Příprava methylinolbromidů (8a):

Methylinolbromidy obecného vzorce (8a) se získají vycházejíce z alkoholů obecného vzorce (7a) obecnými způsoby bromace, které jsou popsány výše pro přípravu benzylobromidů.

Methylinolbromid obecného vzorce R_3Br byl syntetizován s následujícími skupinami R_3 :



5.2 Příprava ethylindolbromidů (8b):

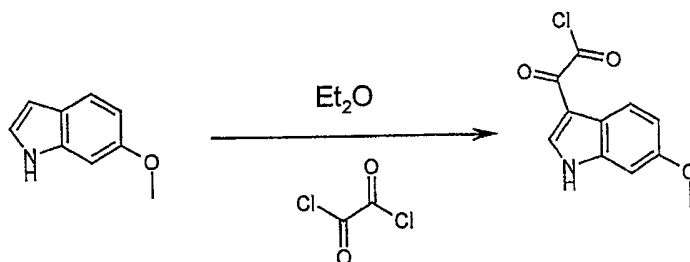


V případě, kdy bromované meziprodukty obecného vzorce (8) jsou typu ethylindolů, mohou být získány ve 4 krocích, vycházejíce z odpovídajících indolů, nejprve přeměnou na chlorid α -ketokyseliny (11), následovanou transformací na α -ketoester (12) a potom redukcí na alkohol (7b), pro konečné získání bromovaného meziprodktu (8b).

5.2.1 Získání chloridů α -ketokyselin (II):

Chloridy α -ketokyselin (II) mohou být získány působením oxalylchloridu v apolárním aprotickém rozpouštědle jako je například diethylether, za teploty okolí (Woodward, R. B.; Bader, F. E.; Bickel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. Tetrahedron 1952 2, 1).

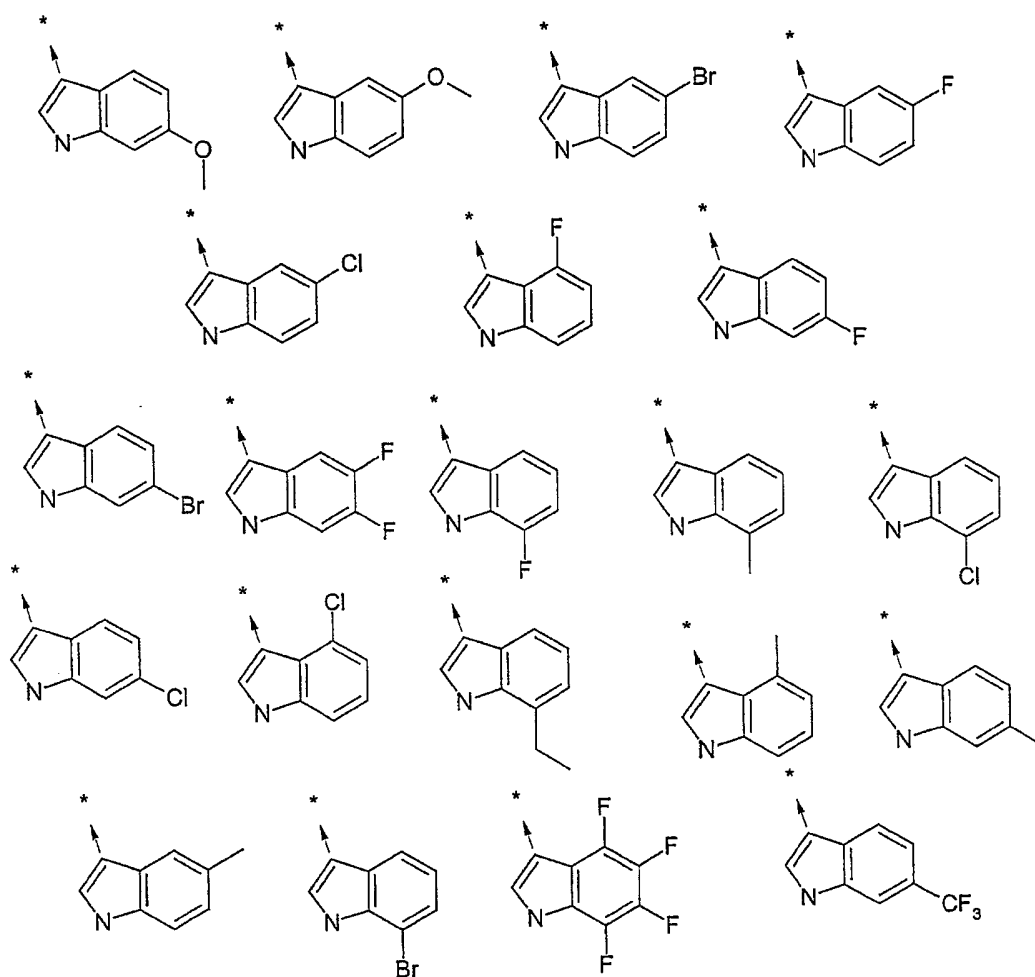
Příprava 11: Chlorid (6-methoxy-1H-indol-3-yl)(oxo)acetylu
($C_{11}H_8ClNO_3$, $M = 237,64$).



5-methoxyindol (1 g; 6,8 mmol), rozpuštěný v ethyletheru (25 ml), se ochladí na teplotu 0 °C. Oxalylchlorid (8,8 mmol; 0,77 ml) se přidá po kapkách pod argonovou atmosférou a směs se míchá za teploty okolí pod argonovou atmosférou po dobu tří hodin. Očekávaný produkt se získá ve formě žlutého prášku po filtraci a promývání v ethyletheru (1,44g, výtěžek = 89 %).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12,19 (s, 1H, NH); 8,27 (s, 1H, arom.); 8,01-7,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, arom.); 7,02 (s, 1H, arom.); 6,90-6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, arom.); 3,79 (s, 1H, OCH₃).

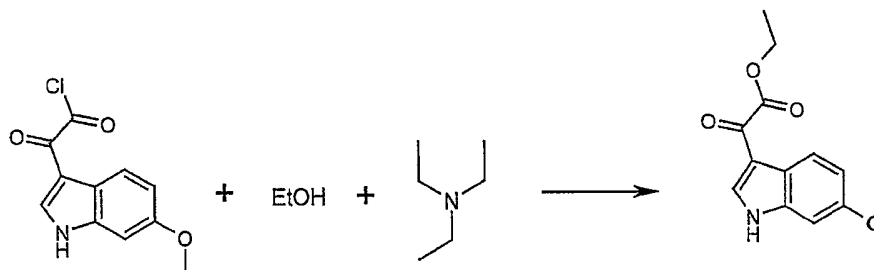
Chloridy α-ketokyselin obecného vzorce $R_3C(O)C(O)Cl$ byly připraveny s následujícími indolovými skupinami R_3 :



5.2. 2 Esterifikace chloridů α -ketokyselin (11) na α -ketoestery (12):

Indolové α -ketoestery (12) se získají obvyklými způsoby esterifikace známými odborníkům v oboru, jako je například zpracování odpovídajícího chloridu α -ketoesteru alkoholem (jako je methanol nebo ethanol) v přítomnosti organické báze, jako je například triethylamin nebo diisopropylethylamin.

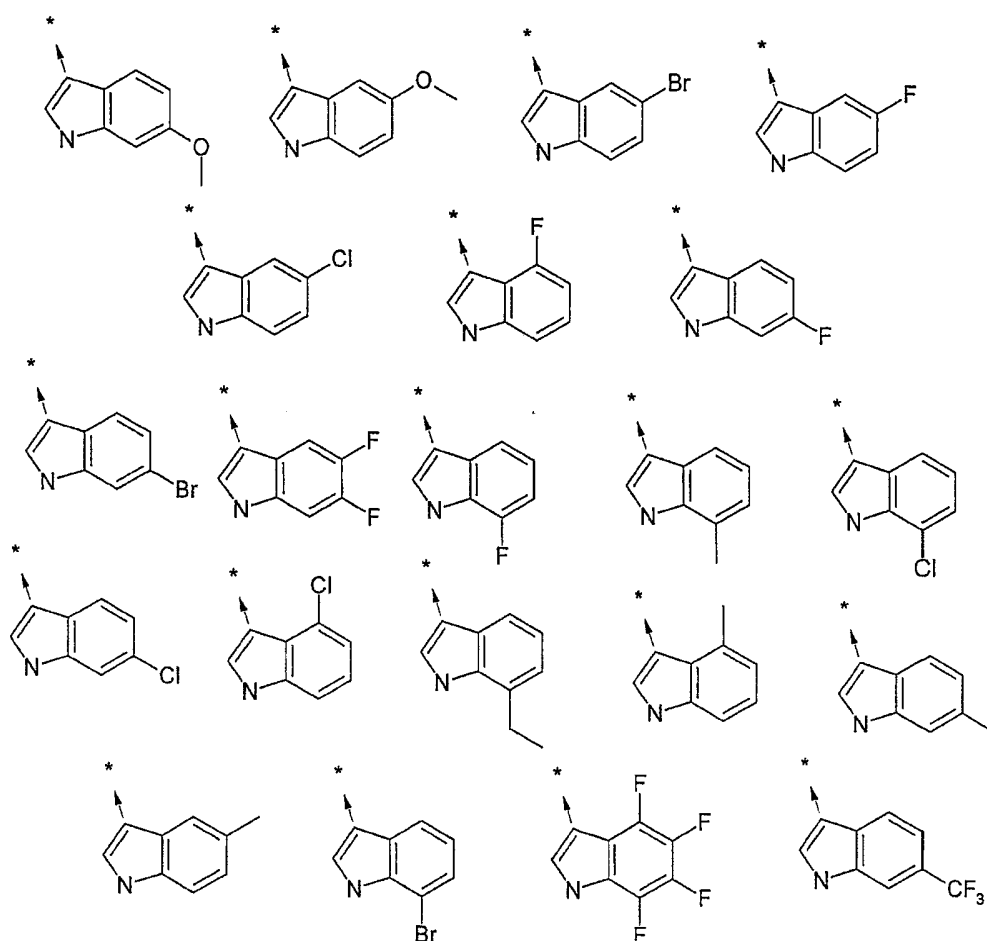
Příprava 12: (6-methoxy-1H-indol-3-yl) (oxo)ethylacetát
($C_{13}H_{13}NO_4$, $M = 247,25$)



Chlorid (6-methoxy-1H-indol-3-yl) (oxo)acetylu (1,44 g; 6,06 mmol), rozpuštěný v ethanolu (15 ml), se ochladí na teplotu 0 °C a potom se přidá po kapkách triethylamin (1,04 ml; 7,5 mmol). Směs se zahřívá na teplotu zpětného toku po dobu 2 hodin. Precipitát se filtruje, promývá se ethanolem (5 ml) a ethyletherem (5 ml) a potom suší za vakua. Očekávaný produkt se získá ve formě žlutého prášku (1,36 g; výtěžek = 91 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,16 (s, 1H, NH); 8,28 (s, 1H, arom.); 8,00- 7,98 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, arom.); 7,02 (s, 1H, arom.); 6,91-6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, arom.); 4,37-4,31 (q, $J = 7$ Hz, 2H, OCH_2); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 1,34-1,31 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3).

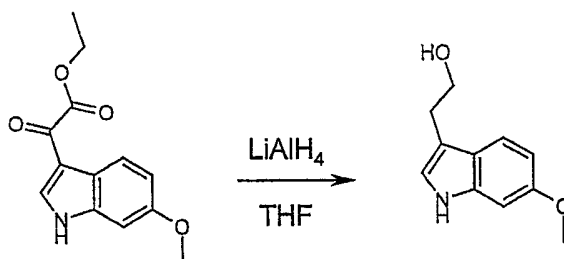
α -ketoestery obecného vzorce R_3 , $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ byly připraveny s následujícími indolovými skupinami R_3 :



5.2.3 Redukce α -ketoesterů (12) na ethylindolové alkoholy (7b):

α -ketoestery obecného vzorce (12) mohou být redukovány na ethylalkoholy obecného vzorce (7b) působením například hydridu lithného a hlinitého v aprotickém rozpouštědle jako je tetrahydrofuran za teploty zpětného toku (Feldman, P. L.; Rapoport, H. Synthesis 1986 (9), 735-737).

Příprava 13: 2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethanol ($C_{11}H_{13}NO_2$, $M = 191,23$).

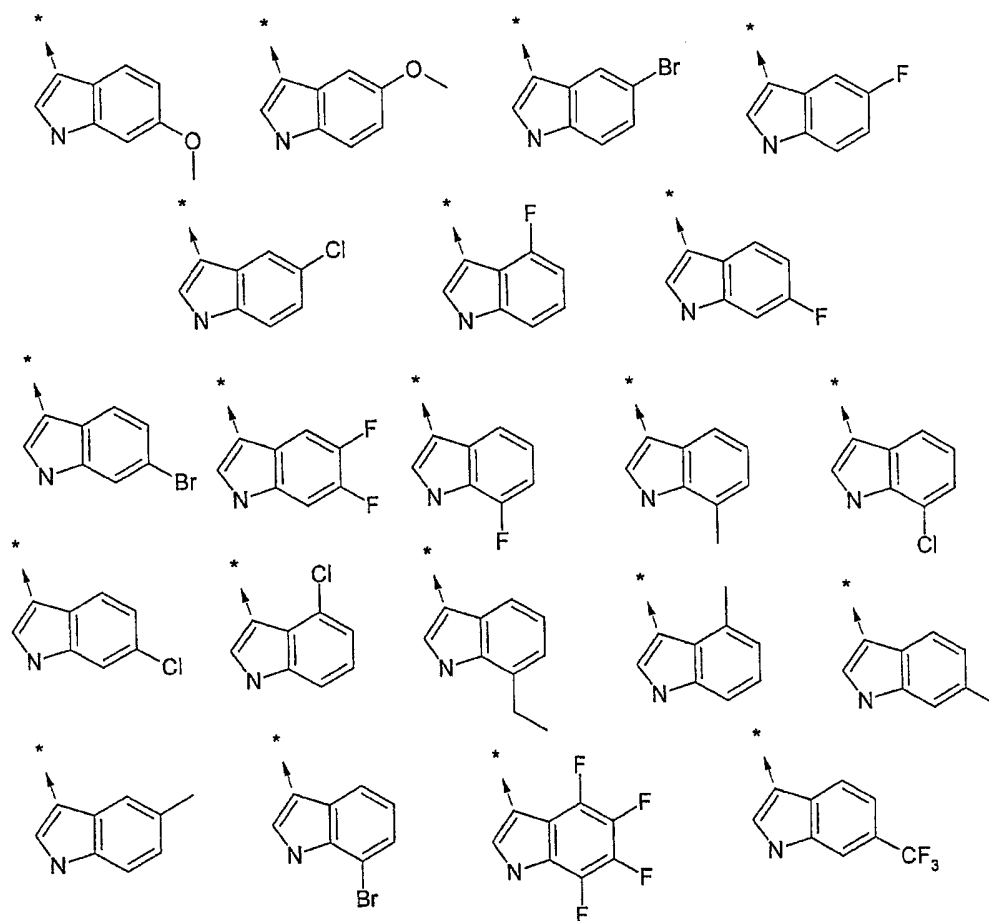


(6-methoxy-1H-indol-3-yl) (oxo)ethylacetát (1,36 g; 5,5 mmol) rozpuštěný v tetrahydrofuran (15 ml) se ochladí na teplotu 0 °C. Potom se pomalu přidá hydrid lithný a hlinitý v roztoku v tetrahydrofuranu (1M; 16,5 ml; 16,5 mmol). Reakční směs se zahřeje na teplotu zpětného toku a míchá se po dobu 2 hodin. Přebytek hydridu lithného a hlinitého se neutralizuje přidáním ethylacetátu (1 ml) a destilované vody (1 ml). Reakční směs se filtruje za tepla a pevná látka se promývá methanolem (10 ml). Filtrát se odpaří a znovu se rozpustí v ethylacetátu (25 ml), promývá se vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové (0,1 M; 15 ml) a potom roztokem nasyceným chloridem sodným (15 ml). Organická fáze se suší nad síranem sodným, odpaří se a potom se suší za vakua. Očekávaný produkt se získá ve formě žlutého čirého oleje (0,815 g, výtěžek = 78 %).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,54 (s, 1H, NH); 7,36-7,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, arom.); 6,96 (s, 1H, arom.); 6,82 (s, 1H, arom.); 6,63-6,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, arom.); 4,57-

5,54 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, OH); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,64-3,59 (m, $J = 7,4$ Hz a $J' = 5,4$ Hz, 2H, CH_2); 2,80-2,76 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2). SM/LC: $m/z = 192,17$ ($M + H$) $t_r = 8,27$ min (podmínka 2).

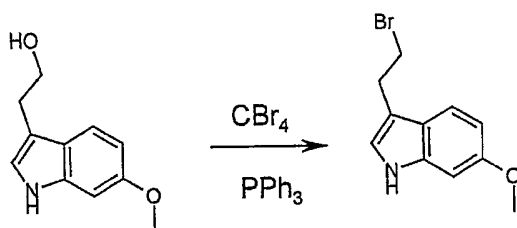
Ethylindolové alkoholy obecného vzorce $\text{R}_3'(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ byly připraveny s následujícími indolovými skupinami R_3 :



5.2.4 Příprava ethylindolbromidů (8b):

Ethylindolbromidy obecného vzorce (8b) mohou být připraveny bromací odpovídajících alkoholů (7b) obecnými způsoby, popsanými výše pro přípravu benzylbromidů.

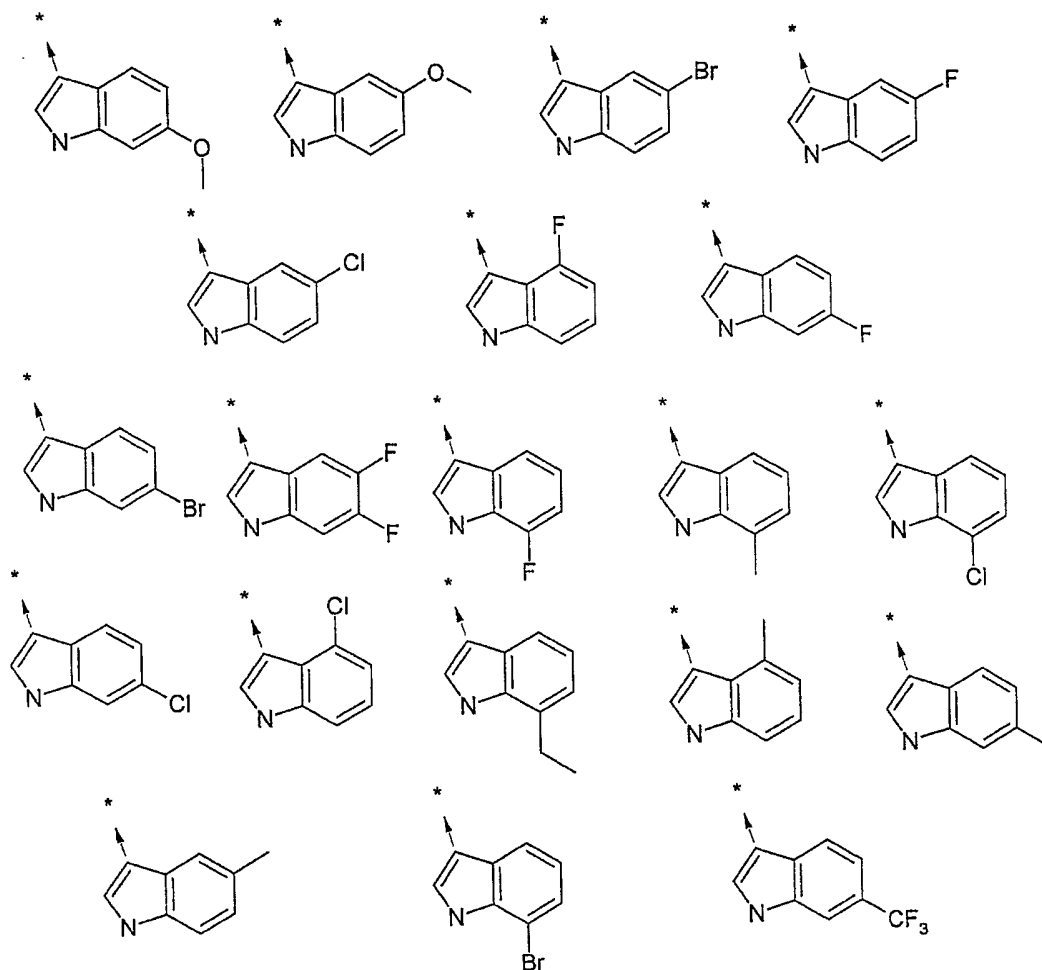
Příprava 14: 3-(2-bromethyl)-6-methoxy-1H-indol ($C_{11}H_{12}BrNO$, $M = 254,13$)



2-(6-methoxy-1H-indol-3-yl)ethanol (0,815 g, 4,3 mmol) a tetrabrommethan (1,6 g; 5 mmol) rozpuštěné v dichlormethanu (25 ml) se ochladí na teplotu 0 °C. Přidá se trifenylyfosfin (1,3 g; 5 mmol). Reakční směs se míchá za teploty okolí po dobu 2 hodin. Dichlormethan se odpaří a získané reziduum se čistí na oxidu křemičitém (vymývací rozpouštědlo: heptan/ethylacetát: 3/1). Frakce se odpaří a získaná pevná látka se suší za vakua (0,69 g; výtěžek = 63 %).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,69 (s, 1H, NH); 7,42-7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, arom.); 7,08 (s, 1H, arom.); 6,84 (s, 1H, arom.); 6,65-6,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, arom.); 3,74 (s, 3H, OCH_3); 3,71-3,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2); 3,21-3,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2). SM/LC: $m/z = 254,04$ ($M + H$) $tr = 10,56$ min (podmínka 2).

Indolbromidy obecného vzorce $R_3(CH_2)_2Br$ byly připraveny s následujícími indolovými skupinami R_3 :

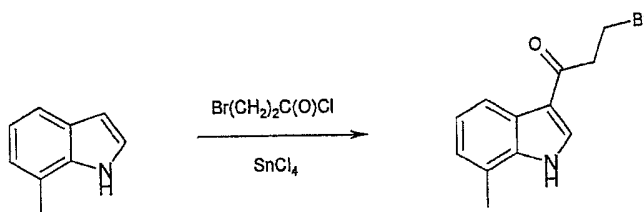


5.3. Příprava bromovaných derivátů obecného vzorce (8d):

Bromované deriváty obecného vzorce $Br-(CH_2)_n[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$ kde Q' představuje $C(O)$, p' představuje 0 nebo 1, m' představuje 0, Z' představuje skupinu indolyl a $(CH_2)_n$ má význam uvedený výše, (8d), mohou být získány způsoby

známými odborníky v oboru, například acylací indolu (O. Ottoni a kol. Org. Lett., 2001, 3 (7), 1005-1007), následovanou nebo nenásledovanou redukcí karbonylové skupiny (E. Wenkert a kol. J. Org. Chem. 1986, 51 (12), 2343-2351).

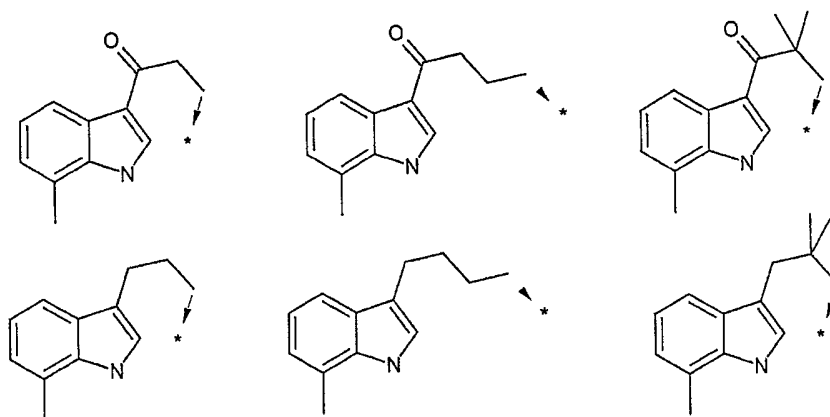
Příprava 15: 3-brom-1-(7-methyl-1H-indol-3-yl)propan-1-on
($C_{12}H_{12}BrNO$, $M = 266,14$).



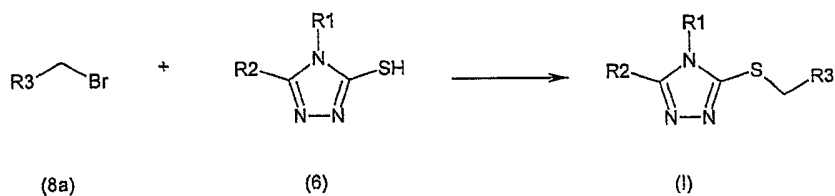
7-methyl-1H-indol (131 mg; 1 mmol) se uvede do roztoku v 2 ml dichlormethanu za teploty 0 °C. Molární roztok tétrachloridu cínu v dichlormethanu (1,2 ml; 1,2 mmol) se přidá za teploty 0 °C a potom se reakční směs míchá za teploty okolí po dobu 30 minut. Potom se do směsi přidají 3-brompropionylchlorid (101 μ l; 1 mmol) a nitromethan (1,5 ml) a reakční směs se udržuje za míchání po dobu 24 hodin. Potom se přidá 5 ml vody a produkt se extrahuje třikrát 5 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí, suší se nad síranem sodným a rozpouštědla se odpaří. Získaná pevná látka se suší za sníženého tlaku (21,5 mg; výtěžek = 8 %).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,39-8,38 (m, 1H, arom.); 8,03-8,01 (d, 1H, arom.); 7,09-7,07 (t, 1H, arom.); 7,02-7,01

Bromované deriváty obecného vzorce (8d) byly připraveny s následujícími skupinami $-(CH_2)_n[Q']_p[C(X')(Y')]_mZ'$:



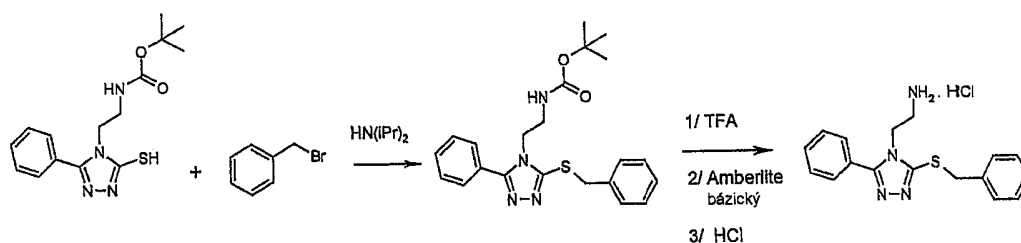
6.1. Substituce thiolů (6) benzylbromidy (8a):



Thioly obecného vzorce (6) mohou být substituovány benzylbromidy obecného vzorce (8a) po aktivaci atomu síry báží jako je NaOAc, KOH, K₂CO₃ v protickém rozpouštědlo

jako je methanol nebo ethanol (Shetgiri, N. P.; Kokitkar, S. V. Indiafz, J. Chem, Sect B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. 2001, 40 (2), 163-166) nebo také organickou bází jako je triethylamin nebo diisopropylamin v apolárním rozpouštědlo jako je aceton nebo dichlormethan nebo také pomocí báz nesené na pryskyřici jako je pryskyřice morfolinomethyl polystyren (Novabiochem) nebo pryskyřice 7-methyl-1,5,7-triazabicyklo[4,4,0]dec-5-en polystyren (Novabiochem) po nabobtnání pryskyřice v aprotickém rozpouštědle jako je dichlormethan. Reakce probíhá za teploty okolí po dobu v rozmezí od 12 do 36 hodin. Přebytek reakčního činidla obecného vzorce (8a) může být potom odstraněn například přidáním thiofenolové pryskyřice (Argonaut) a mícháním po dobu 4 a 8 hodin. Suspenze se filtruje, filtrát se odpaří a čistí se chromatografií na koloně oxidu křemičitého. V případě, kdy aminová funkční skupina přítomná v molekule je chráněna skupinou typu karbamát (jako je například skupina terc.-butoxykarbonyl), reziduum se zpracovává kyselinou jako je například kyselina trifluoroctová po dobu od 10 do 30 minut nebo molárním roztokem kyseliny chlorovodíkové v ethyletheru po dobu od 16 do 20 hodin. Konečný produkt se nakonec získá v salifikované ve formě a v případě trifluoroacetátse sůl zpracovává bázeickou pryskyřicí typu Amberlite a potom se znovu salifikuje molárním roztokem kyseliny chlorovodíkové v aprotickém rozpouštědlo jako je ethylether, ethylacetát nebo dioxan.

Příklad A: hydrochlorid 2-[3-(benzyl-5-yl)-5-fenyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl]ethylaminu ($C_{17}H_{19}N_4SCl$, $M = 346,88$)

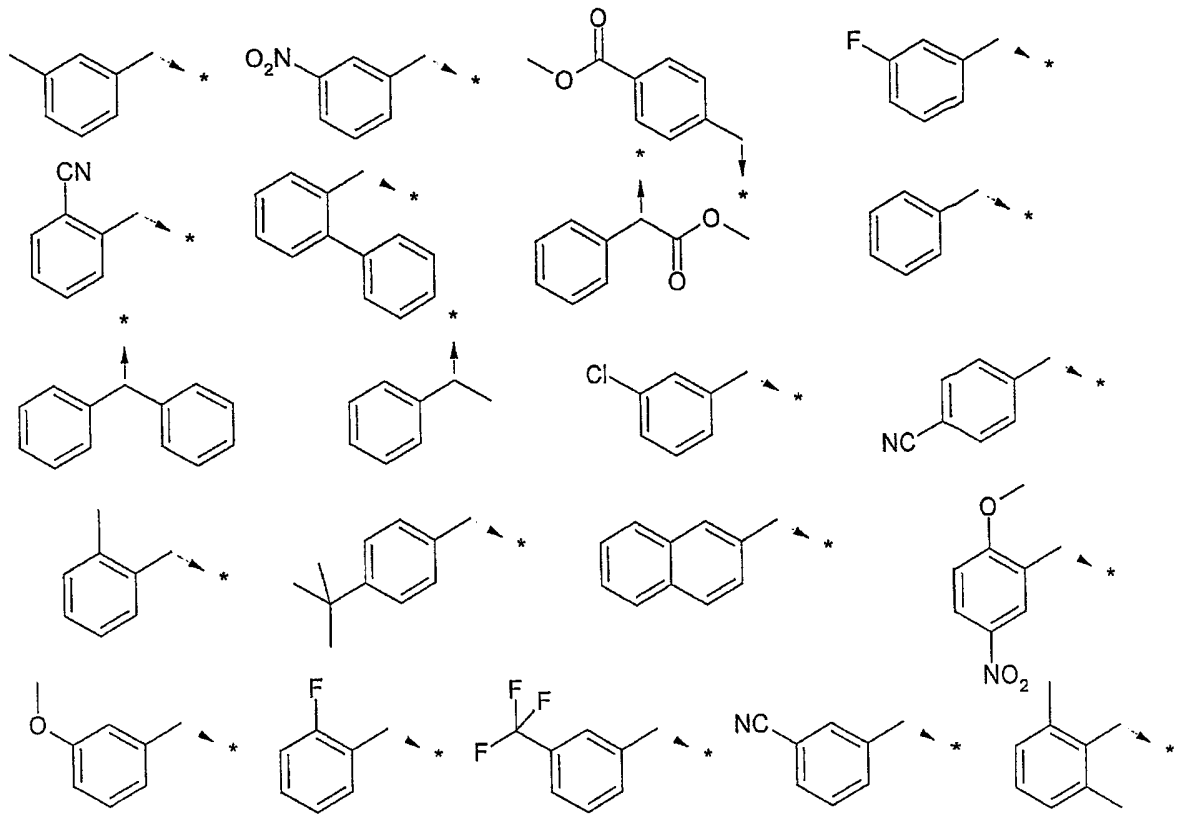


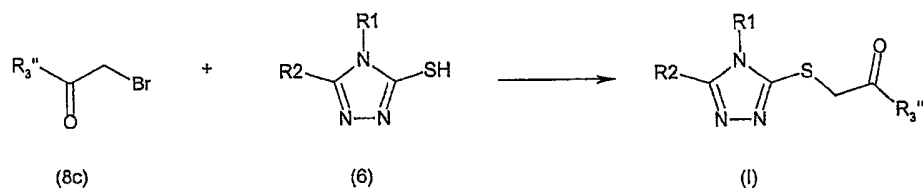
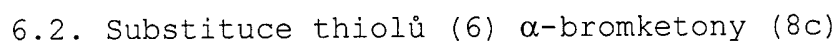
Do terc.-butyl 2-(3-fenyl-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl)ethylkarbamátu (320 mg; 1 mmol) rozpuštěného v tetrahydrofuranu (5 ml) se přidá diisopropylamin (0,14 ml; 1 mmol), a potom benzylbromid (0,12 ml; 1 mmol). Roztok se míchá za teploty okolí po dobu 24 hodin, a potom rozpouštědlo se odpaří. Přidají se dichlormethan (2 ml) a kyselina trifluoroctová (2 ml) a získaný roztok se míchá po dobu 10 minut za teploty okolí. Rozpouštědla se odpaří, sloučenina se znovu rozpustí v methanolu a nechá se procházet přes bázičnou pryskyřici Amberlite pro získání amin ve formě volné báze, a potom se látka čistí chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: ethylacetát/methanol: 1/1). Frakce se odpaří a hydrochlorid amin se získá působením molárním roztokem kyseliny chlorovodíkové v ethyletheru (1 ml; 1 mmol). Vytvořený precipitát se filtruje, promývá v ethyletheru a potom suší za vakua (80 mg; výtěžek = 23 %).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 8,22 (široký s, 3H, NH_3^+); 7,66-7,63 (m, 2H, arom.); 7,58-7,56 (m, 3H, arom.) 7,41-7,40 (m, 2H, arom.); 7,35-7,29 (m, 3H, arom.); 4,46 (s, 2H, CH_2); 4,16 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H, CH_2); 2,88-2,82 (m, $J =$

2 a 8, 3 Hz, 2H, CH₂). SM/I, C: m/z = 311,13 (M + H) tr = 6,51 min (podmínka 1).

Benzylbromidy (8a) obecného vzorce R₃Br byly používány s následujícími skupinami R₃:

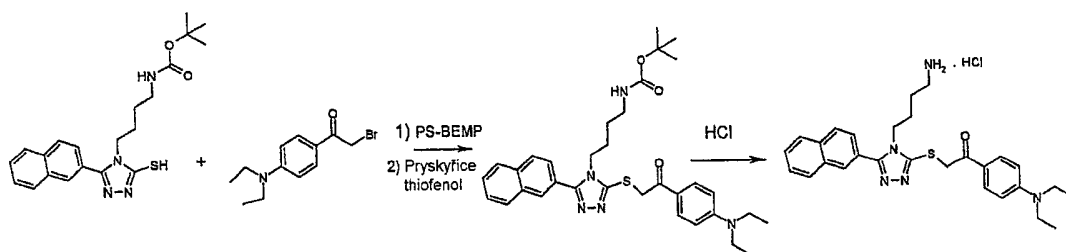




Thioly obecného vzorce (6) mohou být substituovány α -bromketony obecného vzorce (8c) po aktivaci atomu síry za stejných podmínek jako jsou podmínky popsány výše. Reakce

probíhá za teploty okolí po dobu v rozmezí od 12 do 24 hodin. Přebytek reakčního činidla obecného vzorce (8c) může být odstraněn například přidáním thiofenolové pryskyřice (Argonaut) nebo pryskyřice typu aminomethyl-polystyren (Novabiochem) a mícháním po dobu od 4 do 8 hodin. Suspenze se filtruje, filtrát se odpaří a čistí se na koloně oxidu křemičitého. V případě, kdy aminové funkční skupina přítomná na molekule je chráněna skupinou typu karbamátu (jako je například skupina terc.-butoxykarbonyl), reziduum se zpracovává molárním roztokem kyseliny chlorovodíkové v ethyletheru po dobu od 16 do 20 hodin. Konečný produkt se tímto způsobem získá, po čištění na koloně oxidu křemičitého pokud je to nutné, ve formě hydrochloridu.

Příklad B: hydrochlorid 2-{[4-(6-aminohexyl)-5-(2-naftyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl}-1-[4-(diethylamino)fenyl]-ethanonu ($C_{30}H_{38}N_5OSCl$, $M = 552,19$)

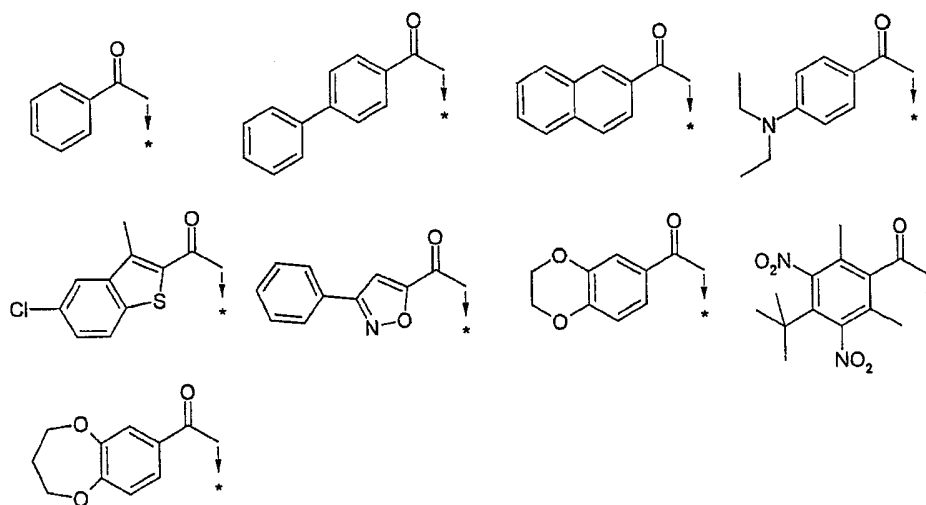


Do terc.-butyl 6-[3-(2-naftyl)-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl]hexylkarbamátu (30 mg; 0,07 mmol) rozpuštěného v tetrahydrofuranu (1 ml) se přidá pryskyřice 2-terc.-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-

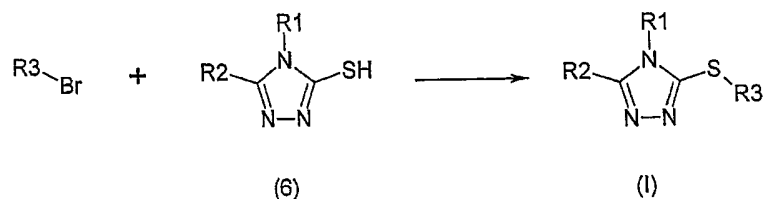
1,3,2-diazofosforin na polystyrenu. Suspenze se míchá za teploty okolí po dobu 30 minut a potom se do směsi přidá 2-brom-1-[4-(diethylamino)fenyl]ethanon (22 mg; 0,08 mmol). Směs se míchá za teploty okolí po dobu 16 hodin. Přebytek 2-brom-1-[4-(diethylamino)fenyl]ethanonu se odstraní přidáním thiofenolové pryskyřice (70 mg, 0,1 mmol, Argonaut) a míchá se po dobu 6 hodin. Suspenze se filtruje a filtrát se odpaří. Pro odstranění ochrany aminové funkční skupiny se filtrát rozpustí v methanolu (0,5 mmol) a potom se přidá molární roztok kyseliny chlorovodíkové v ethyletheru (2 ml; 2 mmol). Roztok se míchá po dobu 16 hodin, potom se odpaří. Vzniklá pevná látka se suší za vakua (28 mg; výtěžek = 63 %).

SM/LC: $m/z = 516,40$ ($M + H$) $tr = 8,60$ min (podmínka 1).

Bromketony (8c) obecného vzorce R_3Br byly používány s následujícími skupinami R_3 :

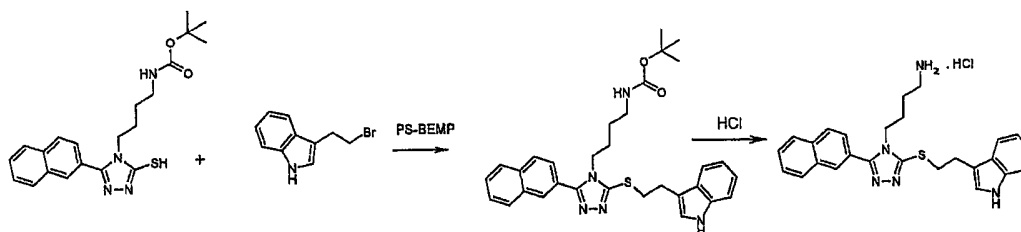


6.3. Substituce thiolů (6) alifatickými halogenidy, ethylindolbromidy (8b) nebo bromovanými deriváty obecného vzorce (8d):



Thioly obecného vzorce (6) mohou být substituovány alifatickými halogenidy, ethylindolbromidy obecného vzorce (8b) nebo bromovanými deriváty obecného vzorce (8d) po aktivaci atomu síry pryskyřicí 2-terc.-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diaza-fosforin na polystyrenu (Fluka). Reakce probíhá za teploty okolí po dobu od 3 do 6 hodin. Suspenze se filtruje, filtrát odpaří a čistí se na koloně oxidu křemičitého. V případě, kdy aminová funkční skupina, přítomná na molekule je chráněna skupinou typu karbamátu (jako je například skupina terc.-butoxykarbonyl), reziduum se zpracovává molárním roztokem kyseliny chlorovodíkové v ethyletheru po dobu od 16 do 20 hodin. Konečný produkt se takto získá ve formě hydrochloridu.

Příklad C: hydrochlorid 3-[3-{[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]sulfanyl}-5-(2-naftyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]propylaminu ($\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{SCl}$, $M = 478,06$)



Krok 1: terc.-butyl-3-[3-{[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]sulfanyl}-5-(2-naftyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]propylkarbamát ($C_{31}H_{35}N_5O_2S$ M = 541,72)

Do 265 mg (0,66 mmol) terc.-butyl 4-[3-(2-naftyl)-5-sulfanyl-4H-1,2,4-triazol-4-yl]butylkarbamátu v bezvodém tetrahydrofuranu (15 ml) se přidá pryskyřice 2-terc.-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazafosforin na polystyrenu (0,91 g, 2 mmol, 2,2 mmol/g, Fluka). Suspenze se míchá 10 minut za teploty okolí a potom se přidá 3-(2-brommethyl)indol (149 mg, 0,66 mmol). Získaná reakční směs se míchá za teploty okolí po dobu 4 hodin a potom se filtruje. Filtrát se odpaří a čistí se mžikovou chromatografií na koloně oxidu křemičitého (ethylacetát/heptan 2: 1). Frakce se spojí, odpaří se a bílé reziduum se suší za vakua (249 mg, výtěžek = 70 %).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,41 (široký s, 1H, NH); 8,01 (s, 1H, arom.); 7,99-7,96 (m, 1H, arom.); 7,92-7,91 (m, 2H, arom.); 7,69-7,65 (m, 2H, arom.); 7,60-7,57 (m, 2H, arom.); 7,39-7,37 (m, 1H, arom.); 7,22-7,20 (m, 1H, arom.); 7,14-7,11 (m, 2H, arom.); 4,44 (široký s, 1H, NH); 3,91 (t, J = 8 Hz, 2H, CH_2); 3,70 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH_2);

3,33 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH₂); 2,99-2,97 (m, 2H, CH₂); 1,61-1,57 (m, 2H, CH₂); 1,42 (s, 9H, (CH₃)₃); 1,36-1,27 (m, 2H, CH₂).

SM/CL: $m/z = 542,36$ (M+H) $rt = 11,07$ min (podmínka 1).

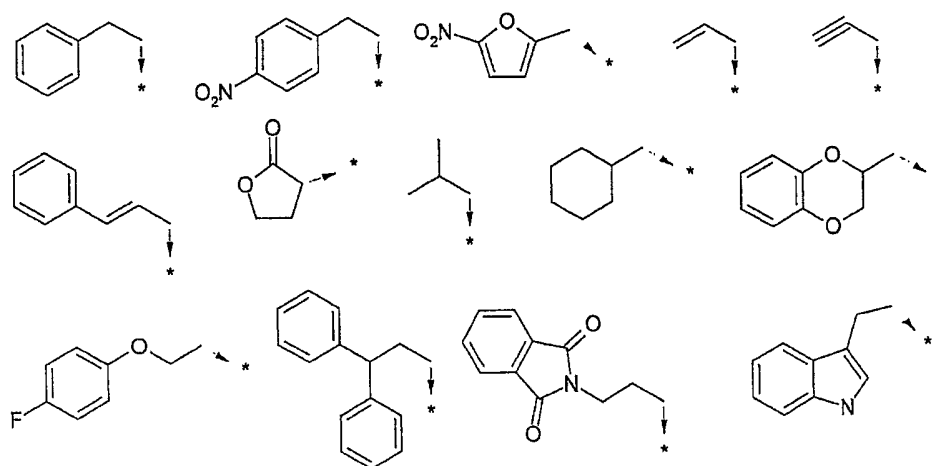
Krok 2: hydrochlorid 3-[3-{[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]sulfanyl}-5-(2-naftyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]propylaminu (C₂₆H₂₈N₅SCl, M = 478,06)

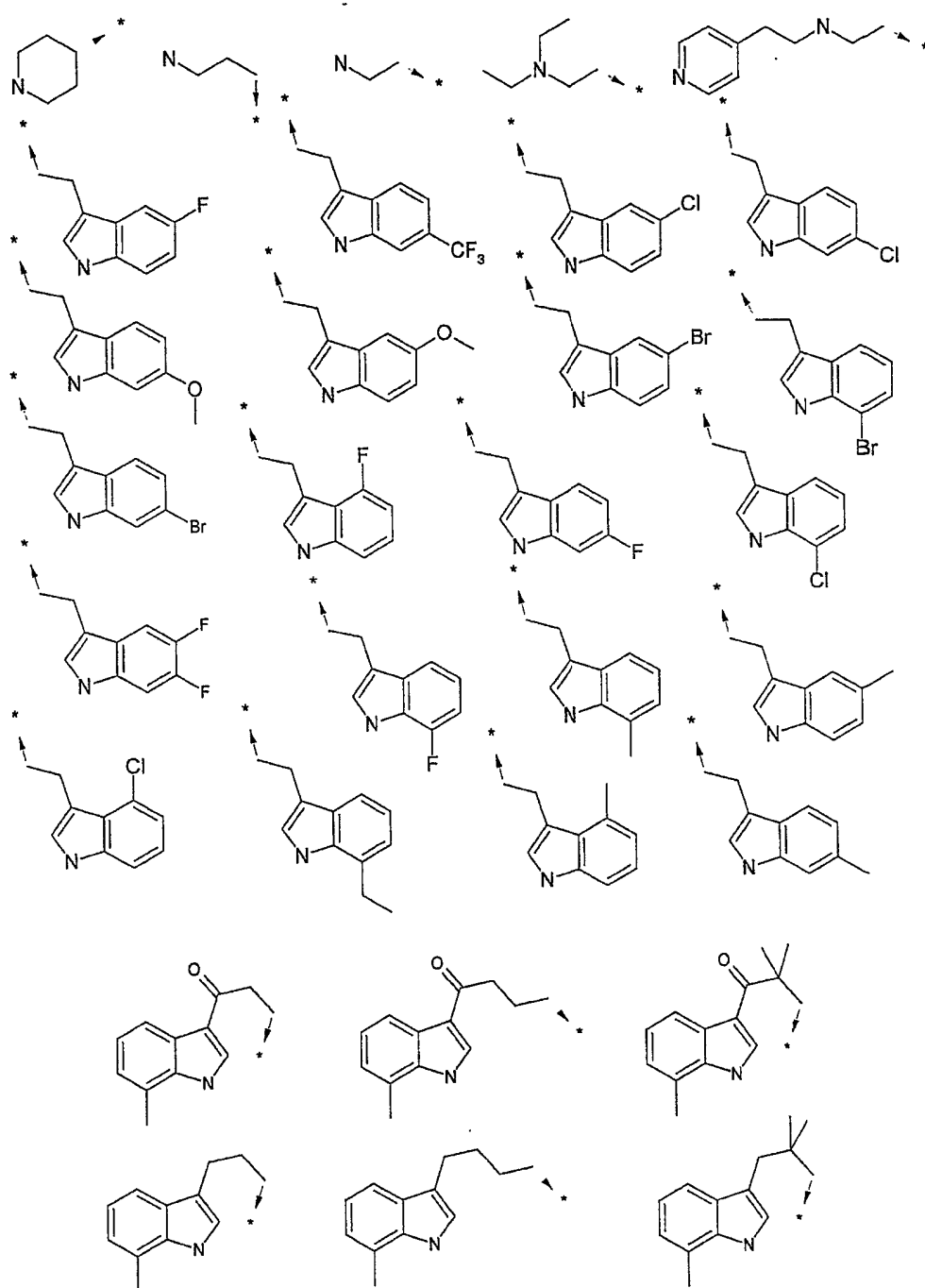
Terc.-butyl-3-[3-{[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]sulfanyl}-5-(2-naftyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]propylkarbamát vytvořený výše se rozpustí v bezvodém dichlormethanu (3 ml) a bezvodém methanolu (2 ml) a potom se do roztoku přidá molární roztok kyseliny chlorovodíkové v ethyletheru (3,1 ml). Směs se míchá po dobu 45 minut a potom se odpaří a získaná béžová pevná látka se suší za vakua (188 mg, výtěžek = 94 %).

¹H-NMR (D₂O, 77 °C, 400 MHz) δ : 8,59-8,56 (m, 1H, arom.); 8,51-8,49 (m, 2H, arom.); 8,41 (s, 1H, arom.); 8,19-8,16 (m, 2H, arom.); 8,04-8,02 (m, 1H, arom.); 7,96-7,93 (m, 1H, arom.); 7,87-7,84 (m, 1H, arom.); 7,68 (s, 1H, arom.); 7,65-7,63 (m, 1H, arom.); 7,58-7,56 (m, 1H, arom.); 4,28 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H, CH₂); 4,17 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH₂); 3,72 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH₂); 3,14 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H, CH₂); 1,92-1,85 (m, $J = 8,3$ Hz a 7 Hz, 2H, CH₂); 1,82-1,74 (m, $J = 8,3$ Hz a 7 Hz, 2H, CH₂).

SM/CL: $m/z = 442,26$ (M + H), $rt = 8,14$ min (podmínka 1).

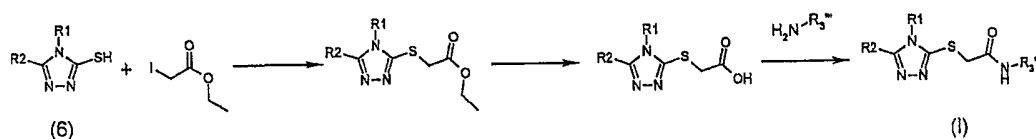
Alifatické halogenidy, bromované deriváty (8b) nebo (8d) obecného vzorce R_3Br byly používány s následujícími skupinami R_3 :



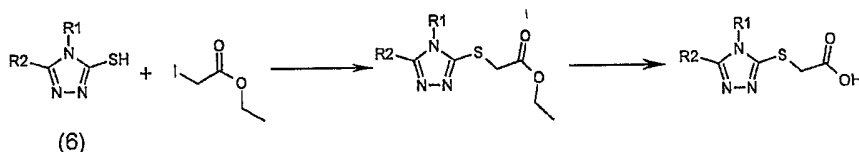


6.4. Speciální případ kdy R₃ obsahuje amidovou funkční skupinu:

Sloučeniny obecného vzorce (I) takové, že R_3 je zbytek obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{NXY}$, kde m , X a Y jsou jako bylo definováno výše, mohou být získány ve třech krocích vycházejíce z thiolu obecného vzorce (6).



6.4.1. Substituce síry a hydrolyza esteru:

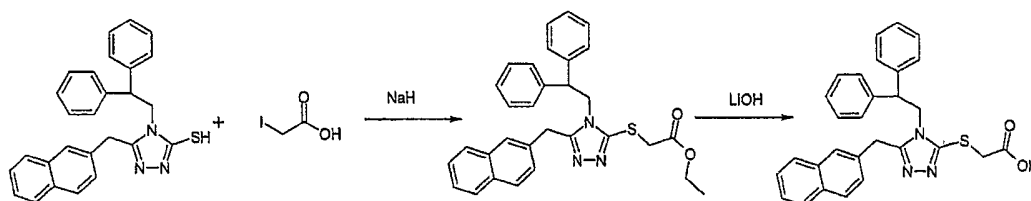


Thioly obecného vzorce (6) mohou být substituovány jodethylacetátem po aktivaci atomu síry pomocí báze jako je NaH nebo použitím pryskyřice 2-terc.-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethyl-perhydro-1,3,2-diazafosforin na polystyrenu (Fluka) v aprotickém rozpouštědle jako je dichlormethan nebo dimethylformamid. Reakce probíhá za teploty okolí po dobu v rozmezí od 12 do 24 hodin a potom se reakční směs promývá a koncentruje za vakua.

Ester se potom hydrolyzuje působením báze, jako je například vodný roztok KOH nebo hydroxid lithný v přítomnosti aprotického rozpouštědla jako je

tetrahydrofuran za teploty okolí po dobu od 3 do 6 hodin (Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Ramcharitar, S. H. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1991 (14), 940-942). Odpovídající kyselina se získá po odpaření rozpouštědel, neutralizací vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, extrakcí organickým rozpouštědlem jako je ethylacetát a používá se v následujících krocích bez dalšího čištění.

Příprava 16: Kyselina {[4-(2,2-difenylthyl)-5-(2-naftylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl}octová ($C_{29}H_{25}N_3O_2S$, $M = 479,61$)

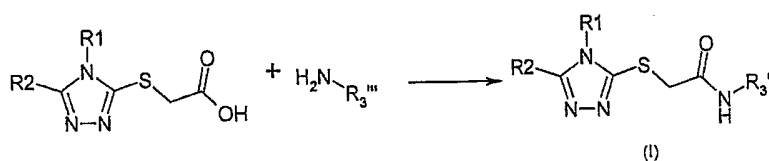


Do 4-(2,2-difenylthyl)-5-(2-naftylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-thiolu (4 g; 9,5 mmol) rozpouštěného v dichlormethanu (100 ml) se přidá hydrid sodný (0,4 g; 10 mmol); roztok se míchá za teploty okolí po dobu 30 minut. Přidá se jodethylacetát (1,2 ml; 10 mmol) a směs se míchá za teploty okolí po dobu 16 hodin. Reakční směs se promývá destilovanou vodou (50 ml) a potom nasyceným roztokem chloridu sodného (50 ml). Organická fáze se odpaří. Kyselina se získá hydrolýzou: do rezidua rozpouštěného v tetrahydrofuranu (80 ml) se přidá hydroxid lithný (1,1 g; 27 mmol) rozpouštěný v destilované vodě (40 ml) a tato směs

se míchá za teploty okolí po dobu 4 hodin. Rozpouštědla se odpaří a potom se přidává normální roztok kyseliny chlorovodíkové až do okamžiku, kdy pH se stane mírně kyselým. Tento roztok se extrahuje dvakrát pomocí ethylacetátu (50 ml), organické fáze se zkombinují, suší se nad síranem sodným, filtrují se, odpaří se a získaná pevná látka se suší za vakua (2 g, výtěžek = 44 %) před použitím v následujícím kroku.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 12,92 (široký s, 1H, C(O)-OH); 7,92-7,90 (m, 1H, arom.); 7,83-7,81 (m, 1H, arom.); 7,55-7,37 (m, 4H, arom.); 7,34-7,23 (m, 10H, arom.); 7,11-7,09 (m, 1H, arom.); 4,64 (d, $J = 9$ Hz, 2H, CH_2); 4,38 (t, $J = 9$ Hz, 1H, CH); 3,96 (s, 2H, CH_2); 3,92 (s, 2H, CH_2).
SM/CL: $m/z = 480,28$ ($M + H$), $tr = 10.75$ min (podmínka 1).

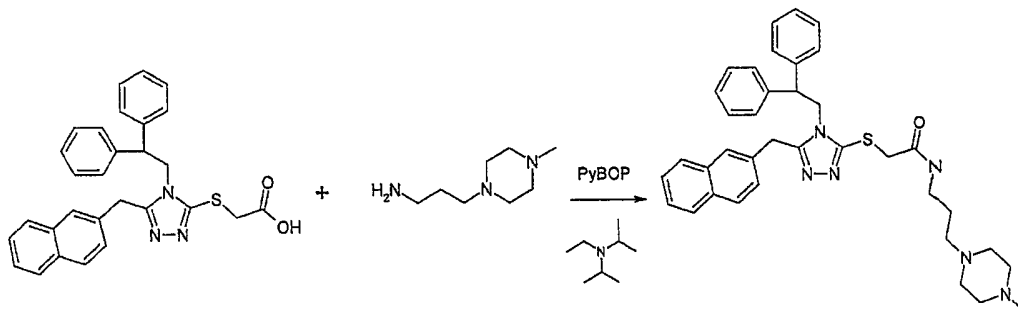
6.4.2. Peptidová kopulace:



Sloučeniny obecného vzorce (I) takové, že R_3 je zbytek obecného vzorce $-\text{CH}_2-\text{C(O)}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_m-\text{NXY}$, kde m , X a Y jsou jako bylo definováno výše, mohou být získány postupující obvyklými způsoby peptidové syntézy (M. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)), například v tetrahydrofuranu, dichlormethanu nebo

dimethylformamidu v přítomnosti kopulačního činidla jako je například cyklohexylkarbodiimid (DCC), 1,1'-karbonyldiimidazol (CDI) (J. Med. Chem. 1992, 35 (23), 4464-4472), hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (EDC nebo WSCI) (John Jones, The chemical synthesis of peptides, 54 (Clarendon Press, Oxford, 1991)) nebo benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfaát (PyBOP) (Coste, J.; Le-Nguyen, D.; Castro, B.; Tetrahedron Lett 1990, 31, 205). Sloučenina obecného vzorce (I) se získá po čištění na koloně oxidu křemičitého.

Příklad D: 2-{[4-(2,2-difenylthyl)-5-(2-naftylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl}-N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-acetamid ($C_{37}H_{42}N_6OS$, $M = 618,85$)



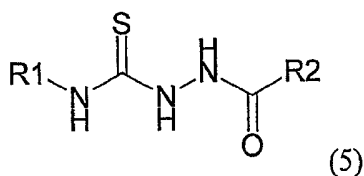
Do kyseliny {[4-(2,2-difenylthyl)-5-(2-naftylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]sulfanyl}octové (48 mg; 0,1 mmol) rozpuštěné v dichlormethanu (5 ml) se přidá benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát (52 mg; 0,1 mmol). Roztok se míchá za teploty okolí po dobu 30

minut a potom se přidají diisopropyl-ethyl-amin (38 μ l; 0,22 mmol) a 3-(4-methyl-1-piperaziny)propylamin (20 μ l; 0,12 mmol). Směs se míchá pod argonovou atmosférou za teploty okolí po dobu 16 hodin. Rozpouštědla se odpaří a reziduum se čistí chromatografií na koloně oxidu křemičitého (vymývací rozpouštědlo: dichlormethan/ methanol 95/5). Po odpaření frakcí se získaná pevná látka suší za vakua (7 mg, výtěžek = 11 %).
SM/CL: m/z = 619,41 (M + H), tr = 8,37 min (podmínka 1).

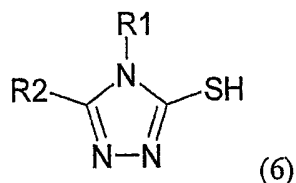
Následující skupiny typu R_{3'''} byly používány:



Předložený vynález se také týká způsobu přípravy v kapalně fázi sloučenin obecného vzorce I podle předloženého vynálezu, který zahrnuje reakci isothiokyanátů obecného vzorce R₁-NCS s hydrazidy obecného vzorce R₂-C(O)-NH-NH₂ ve kterém R₁ a R₂ mají význam uvedený výše, pro získání sloučenin obecného vzorce (5)



sloučenin obecného vzorce (5) mohou být podrobeny zpracování bází pro získání odpovídajících sloučenin obecného vzorce (6)



a sloučeniny obecného vzorce (6) mohou být ponechány reagovat

A) buď se sloučeninou obecného vzorce $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{n'}[\text{Q}']_{p'}[\text{C}(\text{X}')(\text{Y}')]_{m'}\text{Z}'$ kde $n' = 1$, $p' = m' = 0$ a Z' mají význam uvedený výše pro získání, po odstranění ochrany aminové funkční skupiny přítomné na molekule, odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I),

B) nebo se sloučeninou obecného vzorce $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{n'}[\text{Q}']_{p'}[\text{C}(\text{X}')(\text{Y}')]_{m'}\text{Z}'$ kde $n' = 1$, $\text{Q}' = -\text{C}(\text{O})-$, $m' = 0$ a Z' mají význam uvedený výše pro získání, po odstranění ochrany aminové funkční skupiny přítomné na molekule, odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I),

C) nebo se sloučeninou obecného vzorce $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{n'}[\text{Q}']_{p'}[\text{C}(\text{X}')(\text{Y}')]_{m'}\text{Z}'$ kde Q' , X' , Y' , Z' , n' , p' a m' mají význam uvedený výše pro získání, po odstranění ochrany aminové funkční skupiny přítomné na molekule, odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I).

Sloučeniny I podle předloženého vynálezu mají zajímavé farmakologické vlastnosti. Bylo zjištěno, že sloučeniny I podle předloženého vynálezu mají významnou afinitu k jednomu (nebo více) receptorům somatostatinu. Proto mohou být používány jako nepeptidoví agonisté nebo antagonisté somatostatinu buď selektivním nebo neselektivním způsobem.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být takto používány v různých terapeutických aplikacích. Mohou být výhodně používány pro léčení patologických stavů nebo onemocnění jako jsou ty, které byly uvedeny výše a ve kterých se účastní jeden (nebo více) receptorů somatostatinu.

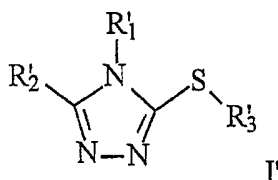
V experimentální části budou uvedeny farmakologické vlastnosti sloučenin podle předloženého vynálezu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou také analogy urotensinu II a jsou proto obzvláště zajímavé pro léčení patologických stavů nebo onemocnění ve kterých se podílí urotensin II.

Předložená přihláška vynálezu se také týká farmaceutických kompozic obsahujících jako účinnou látku alespoň jeden z produktů obecného vzorce I jak byl definován výše, stejně tak jako adičních solí s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami uvedených produktů obecného vzorce I, společně s farmaceuticky přijatelnými nosiči.

Sloučeniny obecného vzorce I ve kterém buď R_1 představuje $(CH_2)_2-W$ a W představuje morfolino nebo piperaziny, R_2 představuje fenyl, m-chlorfenyl nebo 4-pyridyl a R_3 představuje atom vodíku, nebo R_1 představuje $(CH_2)_2-W$ a W představuje pyrrolidiny, R_2 představuje p-chlorfenyl a R_3 představuje atom vodíku, byly popsány v Phosphorus, Sulfur and Silicon, 2000, vol. 164 pp. 67-81, ale výhradně jako meziprodukty syntézy a nebyla uvedena žádná terapeutická aktivita uvedených sloučenin.

Předložený vynález se tedy také týká farmaceutických kompozic obsahujících jako účinnou látku, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem, alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce



ve formě racemické, ve formě enantiomeru nebo v libovolné kombinaci těchto forem, ve kterém jeden ze zbytků

R'_1 , R'_2 nebo R'_3 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ nebo $-(CH_2)_m-W$ ve kterém W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje -O-, -S-, -C(O)-NH-, -C(Z_q)(Z'_q)-, aryl nebo (C₃-C₇)cykloalkyl;

Z_q a Z'_q představují nezávisle na sobě atom vodíku, aryl popřípadě substituovaný skupinou aryl, (C₃-C₇)cykloalkyl-alkyl, arylalkyl, -C(O)O-R nebo -C(O)-NH-R';

R představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl, aryl nebo aralkyl, přičemž aryl a aralkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino a di((C₁-C₆)alkyl)amino;

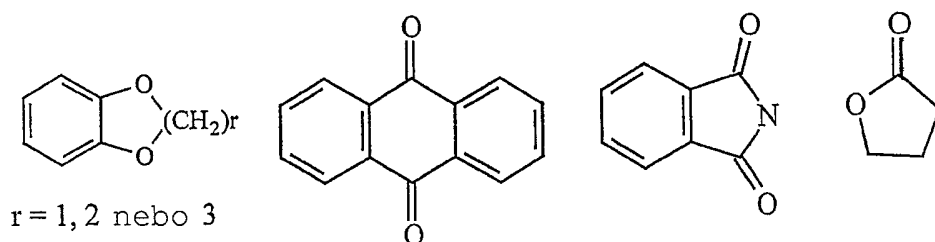
R' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroaryl-alkyl, zbytky aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroaryl-alkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl nebo un heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;

p představuje 0 nebo 1; n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

a další dva zbytky představují nezávisle na sobě zbytek obecného vzorce (CH₂)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z' ve kterém Q' představuje -O-, -S-, -C(O)-, -NH-, -CH=CH- nebo -C≡C-;

X', Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino, (C₃-C₇)cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky (C₃-C₇)cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: -(CH₂)_q-X"-Y", hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino a di((C₁-C₆)alkyl)amino; X" představuje -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- nebo také kovalentní vazbu; Y" představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu; nebo aryl nebo heteroaryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino a di((C₁-C₆)alkyl)amino; p' představuje 0 nebo 1, a n', m' a q' představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

Farmaceutická kompozice podle předloženého vynálezu může být ve formě pevné látky, například ve formě prášku, granulí, tablet, želé nebo čípků.

Vhodným pevným nosičem mohou být například fosforečnan vápenatý, stearan hořečnatý, mastek, cukry, laktóza, dextrin, škrob, želatina, celulóza, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, polyvinylpyrrolidin a vosk.

Farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu mohou také být ve formě kapalné, například, roztoky, emulze, suspenze nebo sirupy. Vhodné kapalné nosiče mohou být například voda, organická rozpouštědla jako je glycerol nebo glykoly, stejně tak jako jejich směsi, v různých poměrech ve vodě, přidané do olejů nebo tuků, které jsou farmaceuticky přijatelné. Sterilní kapalné kompozice mohou být používány pro injekce intramuskulární, intraperitoneální nebo subkutánní a sterilní kompozice mohou také být podávány cestou intravenózní.

Všechny technické a vědecké výrazy, používané v uvedeném textu mají významy známé odborníkům v oboru. Kromě toho všechny vynálezy (nebo přihlášky vynálezů) stejně tak jako bibliografické reference jsou zahrnuty jako reference.

Příklady provedení vynálezu

Experimentální část:

Další sloučeniny podle předloženého vynálezu byly získány postupujícími způsoby podle příkladů A, B, C a D uvedených výše a jsou přehledně uvedeny v následujících tabulkách.

Ssloučeniny byly charakterizovány jejich retenčními dobami (tr), vyjádřenými v minutách, a určených kapalinovou chromatografií (LC) a jejich molekulárními maximy (M+H)⁺ určenými hmotnostní spektrometrií (SM). Pro hmotnostní spektrometrii byl používán jednoduchý čtyřpólový spektrometr (Micromass, model Platform) vybavený elektrosprejovým zdrojem, který byl používán s rozlišením 0,8 Da při 50 %.

Podmínky pro uváděné příklady jsou následující:

Vymývací rozpouštědlo: A: Voda + 0,02 % kyseliny
trifluoroctové;

B: Acetonitril

Podmínka 1 (C₁):

T (min)	A (%)	B (%)
0	95	5
8,5	10	90
10,5	10	90
10,6	95	5
15	95	5

Průtok: 1,0 ml/min

Injekční objem: 10 μ l

Teplota okolí

Vlnová délka (% UV): 220 nm

Kolona: Uptisphere HDO 3 μ m 75 * 4,6 mm i. d.

Podmínka 2 (C₂):

T (min)	A (%)	B (%)
0	100	0
6	20	80
8	20	80
8,1	100	0
10	100	0

Průtok: 1,0 ml/min

Injekční objem: 5 μ l

Teplota okolí

Vlnová délka (% UV): 220 nm

Kolona: Uptispliére ODS 3 μ m, m 50 * 4,6 mm i. d

Podmínky použité v následujících příkladech jsou následující:

Příklady	Podmínka	Příklady	Podmínka	Příklady	Podmínka
1 až 15	1	163 až 164	1	374 až 466	1
16 až 30	2	165 až 191	2	467 až 489	2
31 až 45	1	192 až 210	1	490	1
46 až 59	2	211 až 213	2	491 až 495	2
60	1	214	1	496 až 533	1
61 až 81	2	215 až 234	2	534 až 537	2

82 až 98	1	235 až 236	1	538 až 551	1
99 až 145	2	237 až 260	2	552	2
146 až 151	1	261	1	553 až 582	1
152 až 153	2	262 až 269	2	583 až 638	1
155	1	270 až 368	1	639 až 708	1
155 až 162	2	369 až 373	2		

Tyto příklady jsou uvedeny pro ilustraci výše uvedených procedur a způsobů přípravy a v žádném případě je nelze považovat za omezení rozsahu předmětu předloženého vynálezu.

V každém ilustračním příkladu představují R_1 , R_2 a R_3 , zbytky X_1 , X_2 a X_3 odpovídající část molekuly sloučeniny obecného vzorce (I).

	R1	R2	R3	TR	MH+
1				7,46	355,23
2				7,39	375,27
3				7,11	405,33
4				7,17	420,33
5				7,29	393,21
6				7,26	389,36
7				7,70	443,21
8				7,02	400,33
9				7,30	389,29
10				7,22	450,35
11				7,72	451,36
12				7,50	425,35

13				7,14	438,32
14				7,56	505,32
15				7,75	449,37
16				3,71	311,24
17				3,84	341,21
18				3,97	325,24
19				3,86	356,20
20				3,82	356,20
21				3,82	369,21
22				3,82	329,20
23				3,62	336,22
24				3,79	329,17
25				4,60	367,20

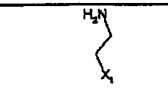
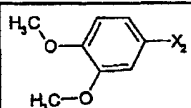
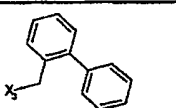
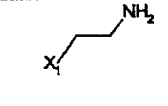
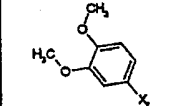
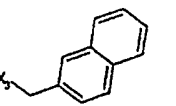
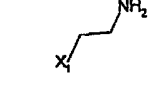
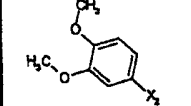
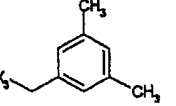
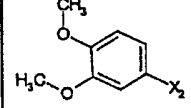
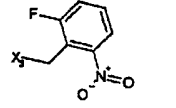
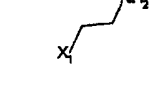
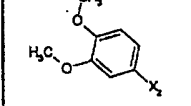
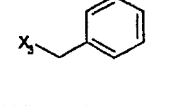
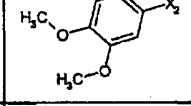
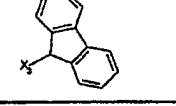
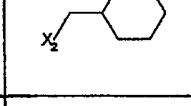
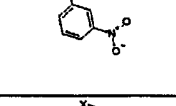
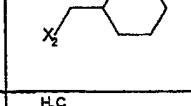
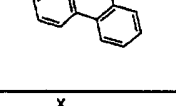
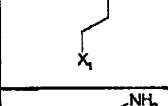
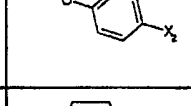
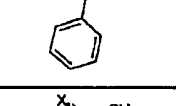
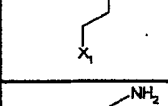
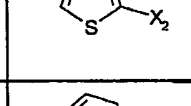
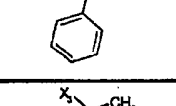
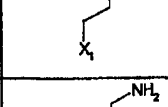
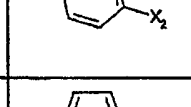
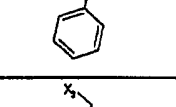
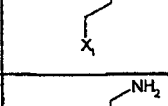
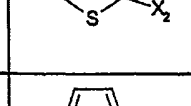
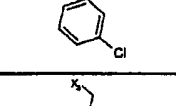
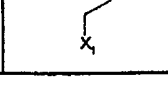
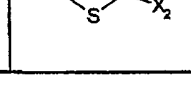
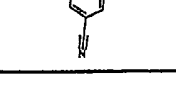
26				3,37	389,16
27				3,99	325,25
28				3,90	386,10
29				4,36	379,18
30				3,90	371,23
31				7,31	361,28
32				7,03	391,31
33				7,09	406,32
34				7,21	379,21
35				7,11	375,38
36				7,61	429,18
37				6,92	386,32
38				7,27	375,30

39				7,13	436,32
40				7,64	437,33
41				7,41	411,33
42				7,45	389,37
43				7,04	424,30
44				7,48	491,29
45				7,73	435,35
46				3,87	341,25
47				3,95	371,28
48				4,02 ^e	386,18
49				3,98	386,18
50				3,96	399,20
51				3,96	399,20

52				3,98	359,21
53				4,02	355,24
54				4,20	375,18
55				3,90	359,20
56				4,83	397,26
57				4,49	409,17
58				3,54	419,23
59				4,14	355,24
60				7,57	385,23
61				4,09	345,08
62				4,16	375,05
63				4,31	359,06
64				4,23	390,03

65				4,19	390,04
66				4,20	403,19
67				4,17	403,02
68				4,02	370,06
69				4,43	379,16
70				4,62	413,00
71				4,03	370,06
72				4,25	420,05
73				4,68	413,00
74				4,83	421,07
75				4,59	395,04
76				4,26	359,06
77				4,55	373,07

78				4,40	377,10
79				4,12	390,04
80				4,08	407,99
81				4,54	413,17
82				7,74	389,16
83				6,55	401,32
84				6,62	416,31
85				6,70	389,20
86				6,64	385,37
87				7,11	439,21
88				6,47	396,30
89				6,79	385,29
90				6,68	446,32

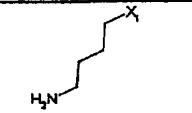
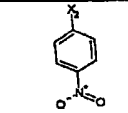
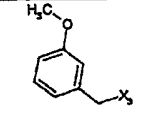
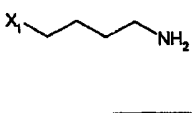
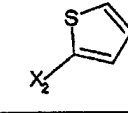
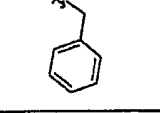
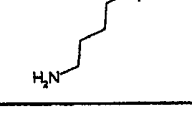
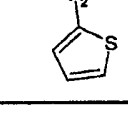
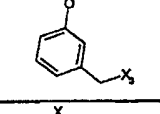
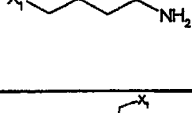
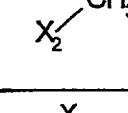
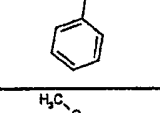
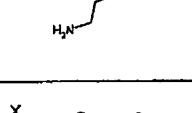
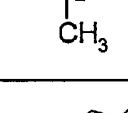
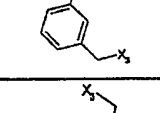
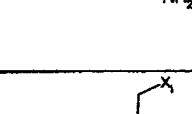
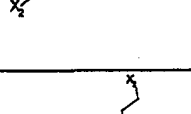
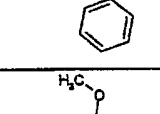
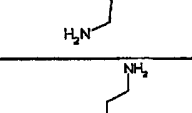
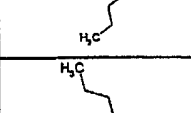
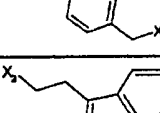
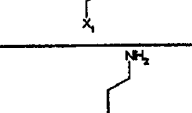
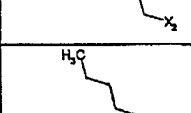
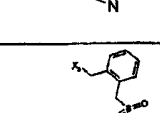
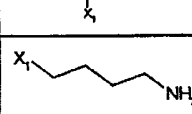
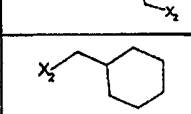
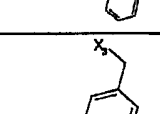
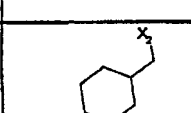
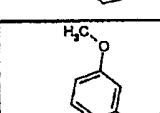
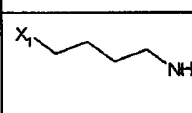
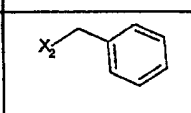
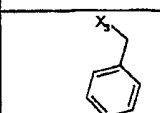
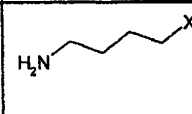
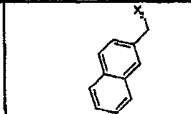
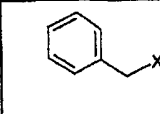
91				7,21	447,33
92				6,96	421,32
93				6,97	399,37
94				6,57	434,30
95				6,73	371,28
96				7,23	445,36
97				6,99	376,33
98				7,65	407,36
99				4,18	369,31
100				4,07	345,27
101				4,08	339,31
102				4,21	365,21
103				3,82	356,23

104				4,87	387,26
105				4,45	381,23
106				4,61	347,36
107				4,55	359,34
108				5,01	421,33
109				3,54	383,19
110				4,23	353,31
111				4,65	389,27
112				4,51	420,24
113				4,47	433,25
114				4,53	393,24
115				4,33	400,25
116				4,22	359,22

117				4,34	382,30
118				4,27	382,30
119				4,14	386,29
120				4,66	436,29
121				4,13	329,29
122				3,96	360,27
123				3,94	373,26
124				4,04	329,29
125				3,91	333,27
126				4,47	383,24
127				3,78	340,29
128				3,47	393,23
129				4,45	399,31

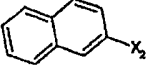
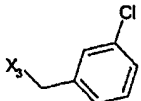
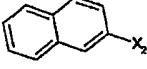
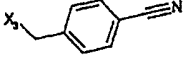
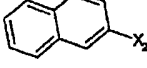
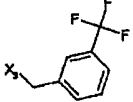
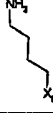
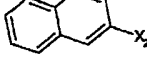
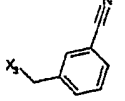
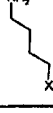
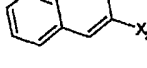
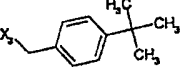
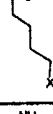
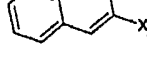
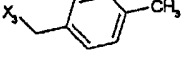
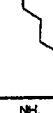
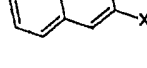
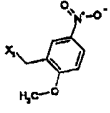
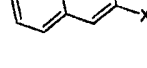
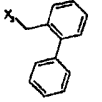
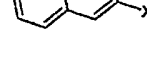
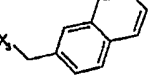
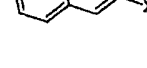
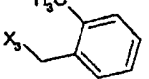
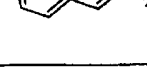
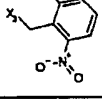
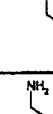
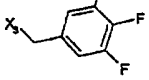
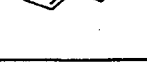
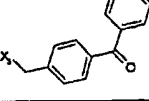
130				4,35	430,30
131				4,29	443,32
132				4,37	399,31
133				4,26	403,27
134				4,76	453,29
135				4,16	410,28
136				3,90	463,28
137				4,48	399,31
138				4,57	389,31
139				4,46	420,28
140				4,40	433,29
141				4,51	389,31
142				4,39	393,28

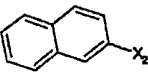
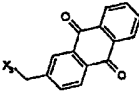
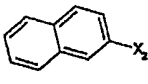
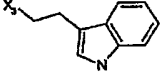
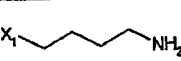
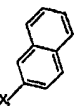
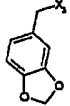
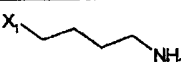
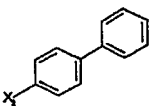
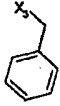
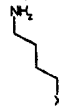
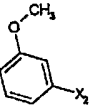
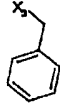
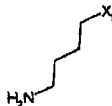
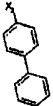
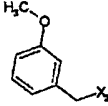
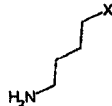
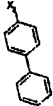
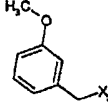
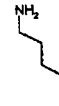
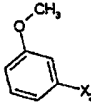
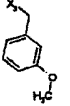
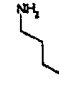
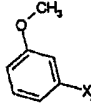
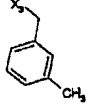
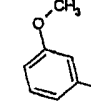
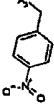
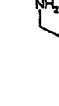
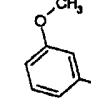
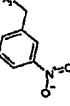
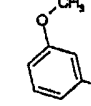
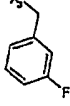
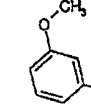
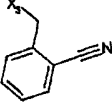
143				4,87	443,30
144				4,28	400,28
145				4,01	453,26
146				6,11	346,28
147				6,50	334,35
148				6,37	354,30
149				6,17	328,30
150				5,73	336,28
151				6,30	352,30
152				3,52	383,19
153				3,58	413,18
154				7,99	523,30
155				3,60	384,15

156				3,66	414,14
157				3,35	345,16
158				3,40	375,14
159				2,74	277,19
160				2,84	307,18
161				3,93	347,26
162				3,94	377,25
163				8,04	400,37
164				8,25	501,33
165				3,85	359,25
166				3,87	389,25
167				3,50	353,21
168				3,94	403,18

169				3,98	433,21
170				3,04	369,20
171				3,12	399,18
172				3,90	339,20
173				4,07	369,16
174				4,08	384,10
175				4,08	397,11
176				4,12	357,14
177				3,90	364,13
178				4,32	373,08
179				4,06	357,15
180				4,54	407,25
181				3,94	364,30

182				4,94	395,17
183				4,14	414,09
184				4,58	407,08
185				4,51	389,12
186				4,22	353,17
187				4,51	367,17
188				4,00	402,06
189				4,47	407,25
190				4,14	357,29
191				4,31	371,14
192				7,96	433,90
193				7,80	413,93
194				8,01	402,95

195				8,15	422,88
196				7,83	413,93
197				8,28	456,90
198				7,83	413,92
199				8,57	445,02
200				8,03	403,02
201				7,99	463,90
202				8,51	464,93
203				8,25	438,94
204				8,04	402,96
205				7,89	451,88
206				8,13	442,95
207				8,23	492,96

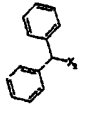
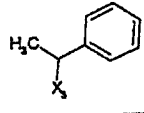
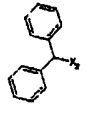
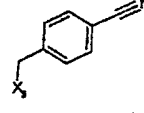
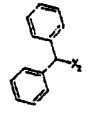
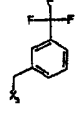
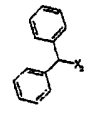
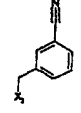
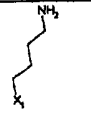
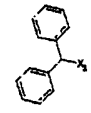
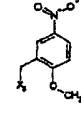
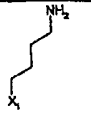
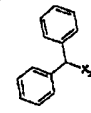
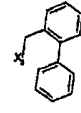
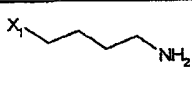
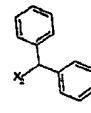
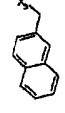
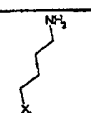
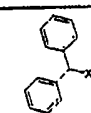
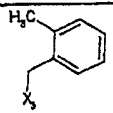
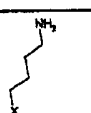
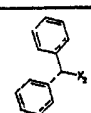
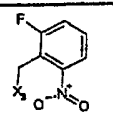
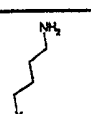
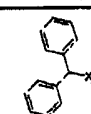
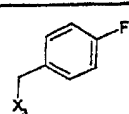
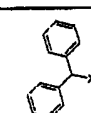
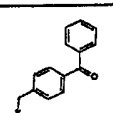
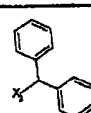
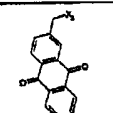
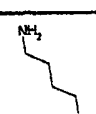
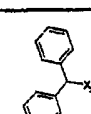
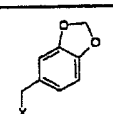
208				8,33	518,86
209				8,20	442,20
210				8,03	433,25
211				4,22	415,18
212				4,16	369,24
213				4,24	445,21
214				8,19	444,94
215				4,21	399,23
216				4,38	383,23
217				4,25	414,20
218				4,20	414,19
219				4,24	387,20
220				4,05	394,22

221				4,31	383,23
222				4,06	394,22
223				4,19	387,20
224				4,62	437,21
225				5,01	425,28
226				4,28	444,24
227				4,68	437,21
228				4,84	445,27
229				4,60	419,25
230				4,32	383,23
231				4,60	397,24
232				4,56	437,21
233				4,42	401,21

234				4,28	427,22
235				7,73	413,24
236				8,26	459,27
237				4,84	443,26
238				4,34	373,18
239				4,39	403,16
240				4,56	387,17
241				4,44	418,14
242				4,40	418,14
243				4,37	431,17
244				4,38	431,18
245				4,44	391,17
246				4,25	398,15

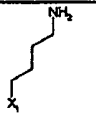
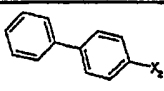
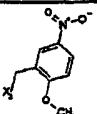
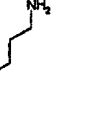
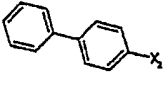
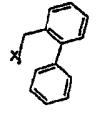
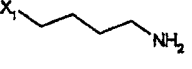
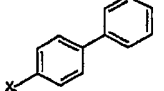
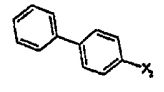
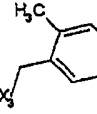
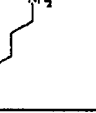
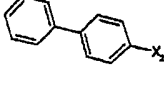
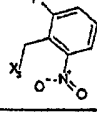
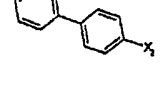
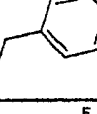
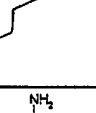
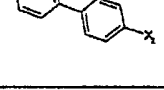
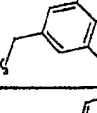
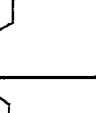
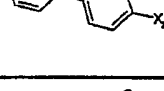
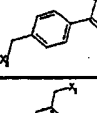
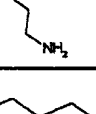
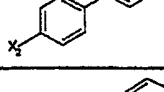
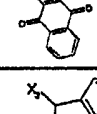
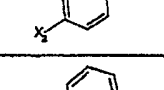
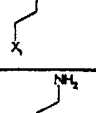
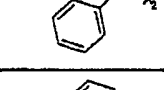
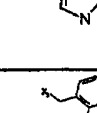
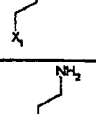
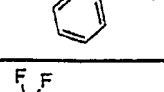
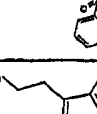
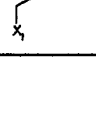
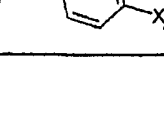
247				4,80	441,14
248				4,26	398,14
249				5,17	429,24
250				4,86	441,14
251				4,99	449,22
252				4,77	423,18
253				4,50	387,18
254				4,32	436,14
255				4,59	405,17
256				4,72	441,15
257				4,44	391,17
258				4,36	418,15
259				4,86	503,21

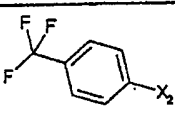
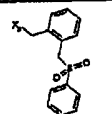
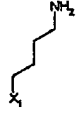
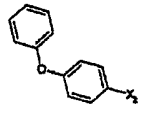
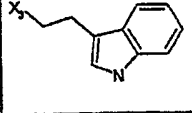
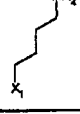
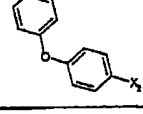
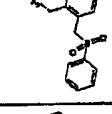
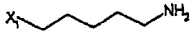
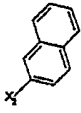
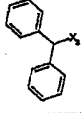
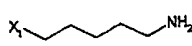
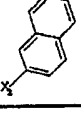
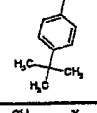
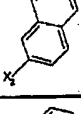
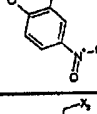
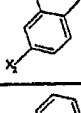
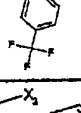
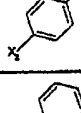
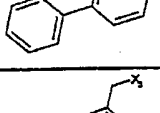
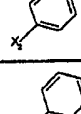
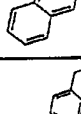
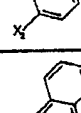
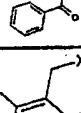
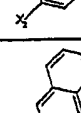
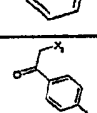
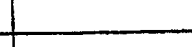
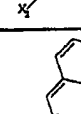
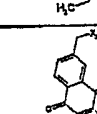
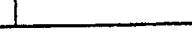
260				4,50	448,20
261				7,90	417,19
262				5,00	447,19
263				4,93	491,19
264				5,29	479,27
265				5,13	499,24
266				4,62	481,21
267				4,83	477,18
268				4,93	527,24
269				4,97	553,19
270				8,10	458,96
271				8,13	473,89
272				7,98	453,96

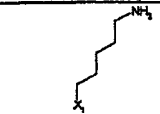
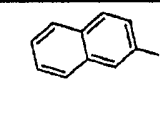
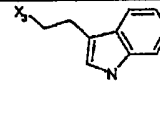
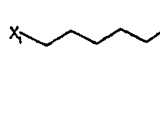
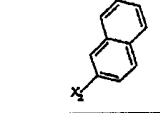
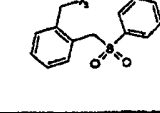
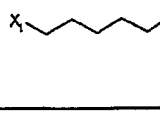
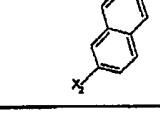
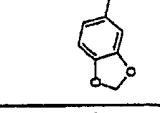
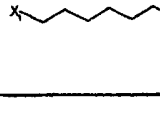
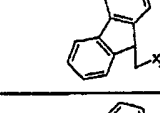
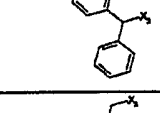
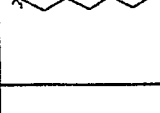
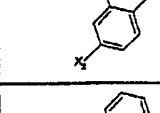
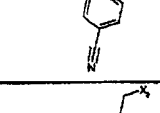
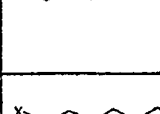
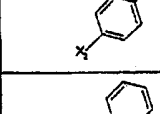
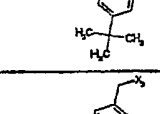
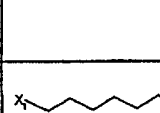
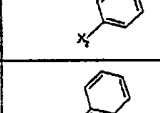
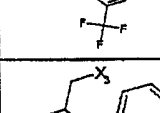
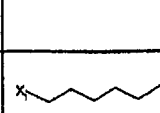
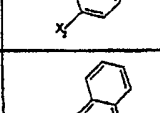
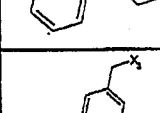
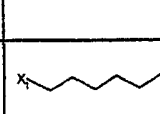
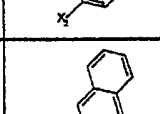
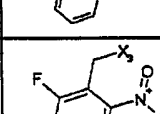
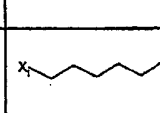
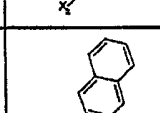
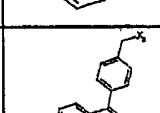
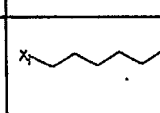
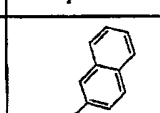
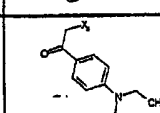
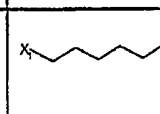
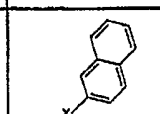
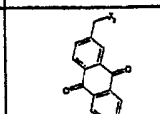
273				8,19	442,97
274				7,97	453,95
275				8,49	496,91
276				7,98	453,94
277				8,17	503,91
278				8,70	504,95
279				8,43	478,96
280				8,18	442,97
281				8,07	491,89
282				8,14	446,92
283				8,46	532,87
284				8,51	558,83
285				8,17	473,28

286				8,71	502,91
287				8,33	485,89
288				8,21	465,93
289				8,41	454,95
290				8,55	474,88
291				8,17	465,93
292				8,69	511,31
293				8,19	465,93
294				8,50	455,00
295				8,36	515,87
296				8,92	516,91
297				8,67	490,91
298				8,31	503,87

299				8,59	494,88
300				8,65	544,86
301				8,37	485,29
302				8,92	514,89
303				8,23	459,91
304				8,07	439,94
305				8,30	428,97
306				8,41	448,90
307				8,08	439,94
308				8,54	482,90
309				8,09	439,94
310				8,94	470,96
311				8,36	428,97

312				8,24	489,91
313				8,77	490,93
314				8,54	464,94
315				8,31	428,98
316				8,18	477,89
317				8,22	432,95
318				8,46	468,89
319				8,59	518,90
320				8,60	544,85
321				8,79	488,96
322				8,07	442,30
323				8,19	543,29
324				8,20	460,29

325				8,34	561,26
326				8,40	484,34
327				8,54	585,30
328				8,64	479,36
329				8,81	459,36
330				8,18	478,30
331				8,51	471,28
332				8,65	479,37
333				8,41	453,32
334				8,48	507,34
335				8,12	466,29
336				8,50	502,40
337				8,51	533,30

338				8,30	456,30
339				8,41	557,30
340				8,10	447,27
341				8,78	493,36
342				8,14	442,29
343				8,94	473,36
344				8,61	485,31
345				8,79	493,36
346				8,55	467,32
347				8,24	480,30
348				8,61	521,35
349				8,60	516,40
350				8,61	547,30

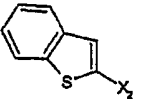
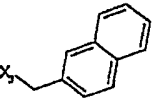
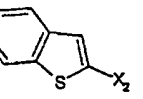
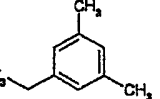
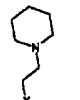
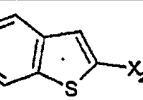
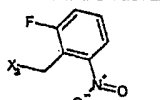
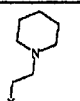
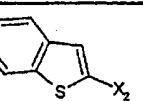
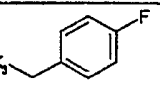
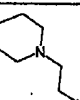
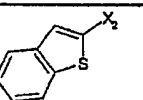
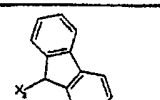
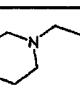
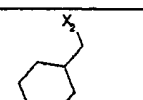
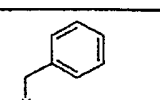
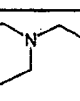
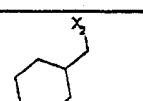
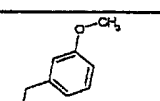
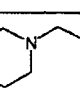
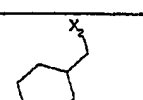
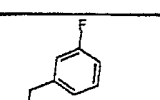
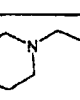
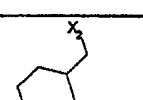
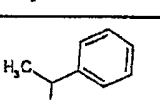
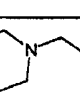
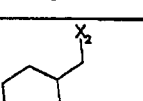
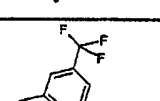
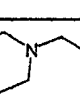
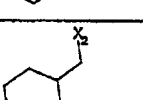
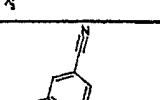
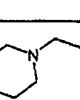
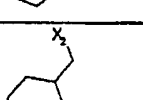
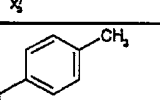
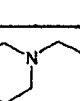
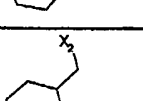
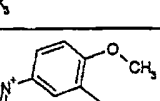
351				8,40	470,30
352				8,48	571,30
353				8,23	461,28
354				7,56	429,26
355				7,39	459,39
356				7,45	474,39
357				7,59	447,27
358				7,54	443,43
359				8,03	497,25
360				7,29	454,40
361				7,59	443,38
362				7,50	504,41
363				8,07	505,42

364				7,78	479,43
365				7,84	457,43
366				7,45	492,38
367				7,55	447,39
368				8,18	503,46
369				4,76	508,21
370				5,18	531,21
371				4,85	521,22
372				5,07	517,21
373				5,17	567,23
374				7,56	457,26
375				10,90	488,31
376				7,48	488,21

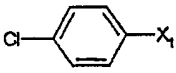
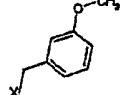
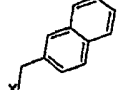
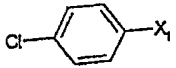
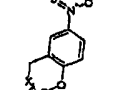
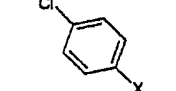
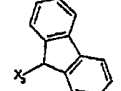
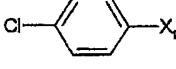
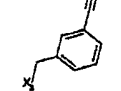
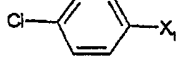
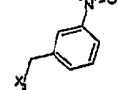
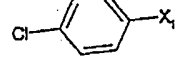
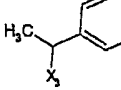
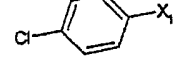
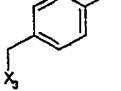
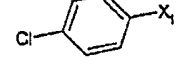
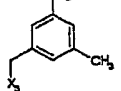
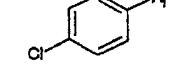
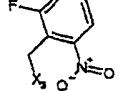
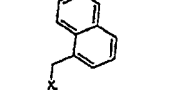
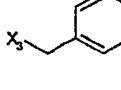
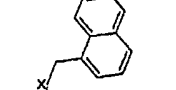
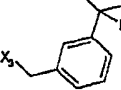
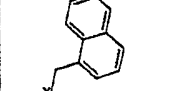
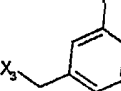
377				7,38	501,23
378				12,40	465,28
379				7,25	468,24
380				7,30	468,24
381				8,12	519,26
382				7,84	493,34
383				7,48	457,26
384				7,40	506,23
385				11,16	511,31
386				7,42	488,23
387				7,89	573,20
388				8,98	623,35
389				9,29	633,34

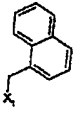
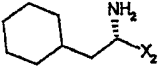
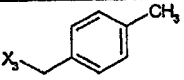
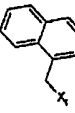
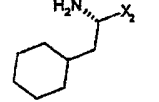
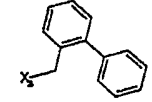
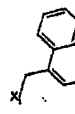
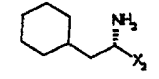
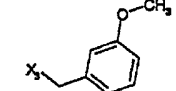
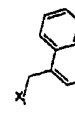
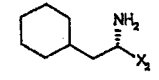
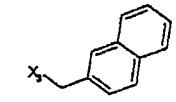
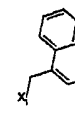
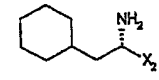
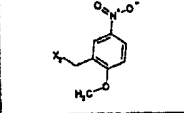
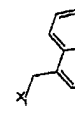
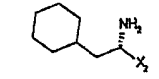
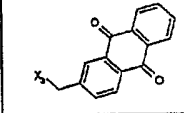
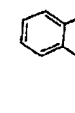
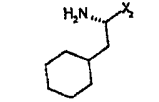
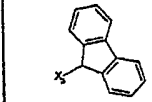
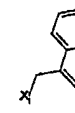
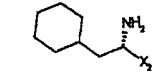
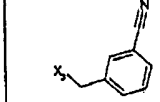
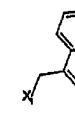
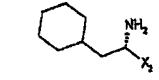
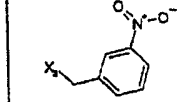
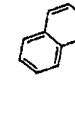
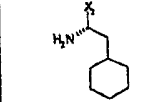
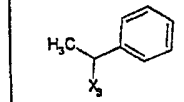
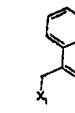
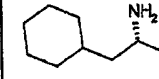
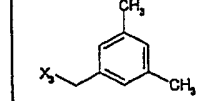
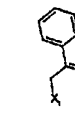
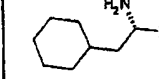
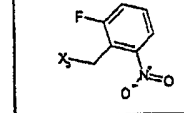
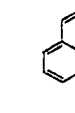
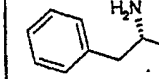
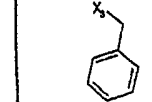
390				9,77	621,41
391				9,52	641,39
392				9,28	615,35
393				6,95	439,28
394				6,86	469,39
395				6,91	484,42
396				7,01	457,29
397				7,45	507,26
398				6,76	464,41
399				7,08	453,39
400				7,01	514,40
401				7,59	515,41
402				7,28	489,44

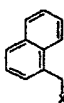
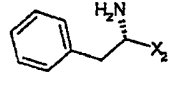
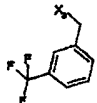
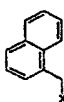
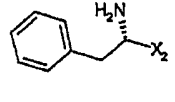
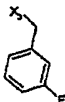
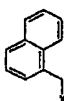
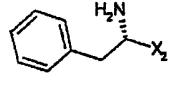
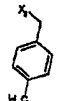
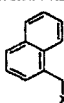
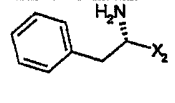
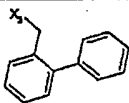
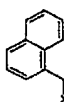
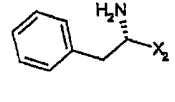
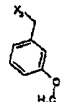
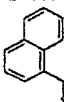
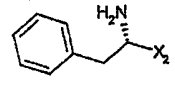
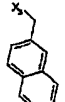
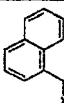
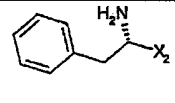
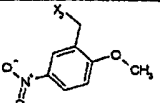
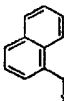
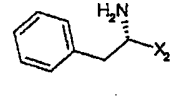
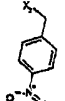
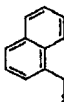
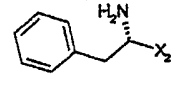
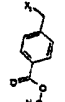
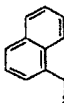
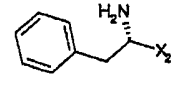
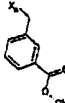
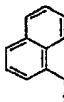
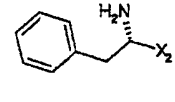
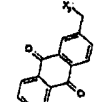
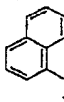
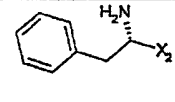
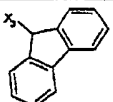
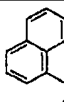
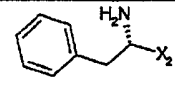
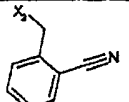
403				6,90	502,40
404				6,98	457,41
405				7,43	569,36
406				7,67	435,22
407				7,49	465,36
408				7,58	480,37
409				7,70	453,27
410				7,69	449,38
411				8,16	503,23
412				7,40	460,35
413				7,71	449,33
414				7,60	510,35
415				8,16	511,37

416				7,94	485,38
417				7,99	463,40
418				7,59	498,34
419				7,68	453,36
420				8,38	509,41
421				7,43	399,31
422				7,30	429,44
423				7,46	417,33
424				7,49	413,45
425				7,92	467,31
426				7,19	424,45
427				7,48	413,40
428				7,39	474,44

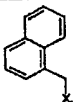
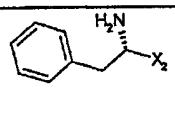
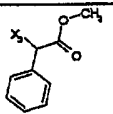
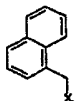
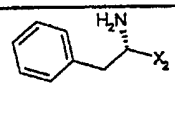
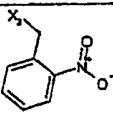
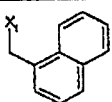
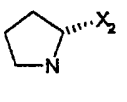
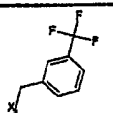
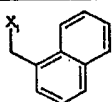
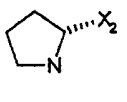
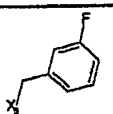
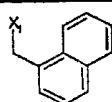
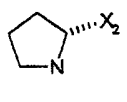
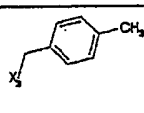
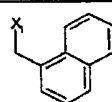
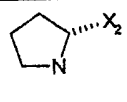
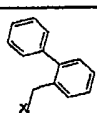
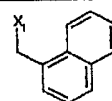
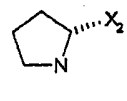
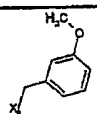
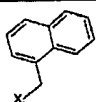
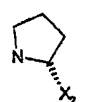
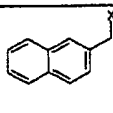
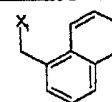
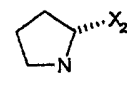
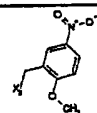
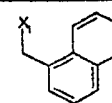
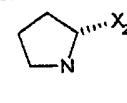
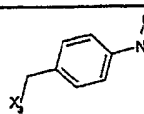
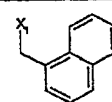
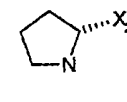
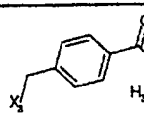
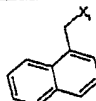
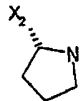
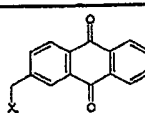
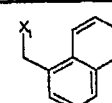
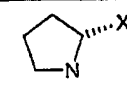
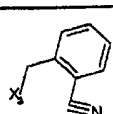
429				8,01	475,47
430				7,70	449,45
431				7,79	427,46
432				7,37	462,42
433				7,45	417,43
434				7,79	529,46
435				8,03	473,48
436				8,10	428,20
437				8,97	427,28
438				9,02	495,23
439				8,62	445,21
440				8,68	441,31
441				9,07	503,39

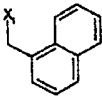
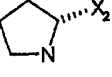
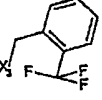
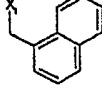
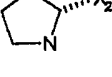
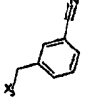
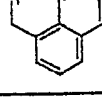
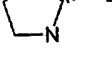
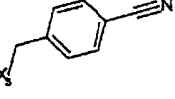
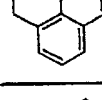
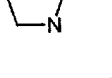
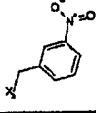
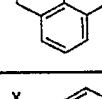
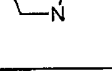
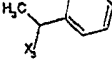
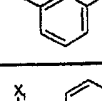
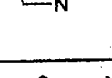
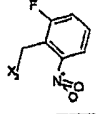
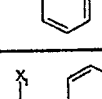
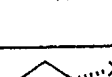
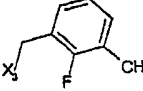
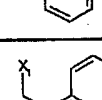
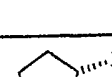
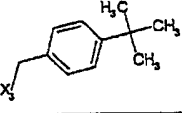
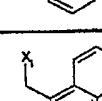
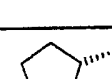
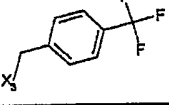
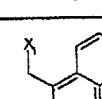
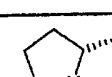
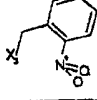
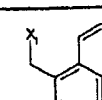
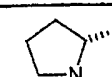
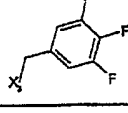
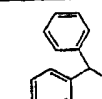
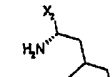
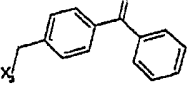
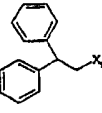
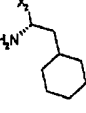
442				8,34	457,36
443				8,84	477,40
444				8,35	502,38
445				9,25	501,39
446				8,14	452,37
447				8,31	472,35
448				8,64	441,37
449				8,50	445,33
450				9,02	455,39
451				8,35	490,35
452				9,27	457,35
453				9,23	525,26
454				8,84	475,30

455				8,91	471,39
456				9,33	533,42
457				8,55	487,42
458				9,01	507,45
459				8,53	532,43
460				8,88	587,37
461				9,53	531,47
462				8,34	482,43
463				8,48	502,46
464				8,91	471,44
465				9,24	485,47
466				8,58	520,40
467				5,49	451,23

468				5,81	519,22
469				5,52	469,23
470				5,67	465,25
471				6,05	527,28
472				5,46	481,25
473				5,83	501,27
474				5,43	526,25
475				5,39	496,22
476				5,37	509,26
477				5,39	509,26
478				5,71	581,22
479				6,06	525,26
480				5,26	476,24

481				5,79	519,23
482				5,68	465,25
483				5,25	476,25
484				5,25	476,25
485				5,39	496,23
486				5,71	485,21
487				5,66	465,25
488				5,51	469,24
489				5,65	465,24
490				11,53	511,31
491				5,91	479,28
492				5,38	514,23
493				5,70	483,28

494				5,53	509,26
495				5,39	496,24
496				9,20	469,12
497				8,87	419,10
498				9,09	415,14
499				9,55	477,18
500				8,82	431,14
501				9,25	451,15
502				8,85	476,15
503				8,81	446,11
504				8,75	459,14
505				9,18	531,14
506				8,61	426,13

507				9,21	469,11
508				8,64	426,13
509				8,64	426,13
510				8,77	446,11
511				9,01	415,14
512				8,74	464,11
513				9,11	433,14
514				9,77	457,21
515				9,28	469,12
516				8,77	446,11
517				9,09	455,09
518				9,25	505,17
519				9,56	497,37

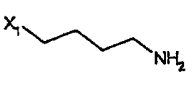
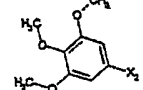
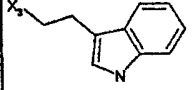
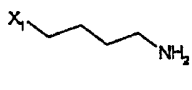
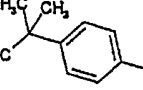
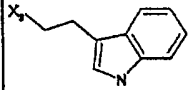
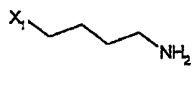
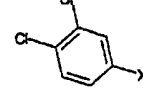
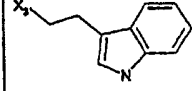
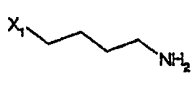
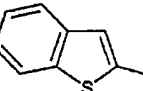
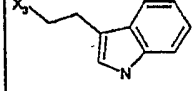
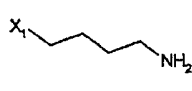
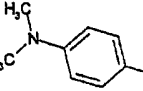
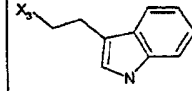
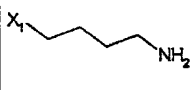
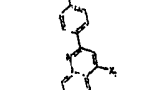
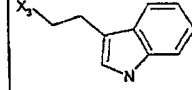
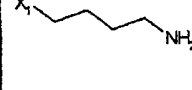
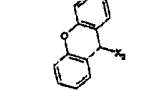
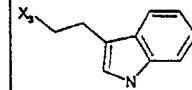
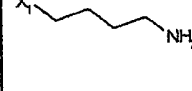
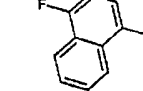
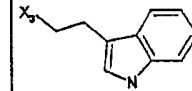
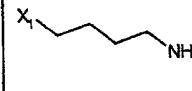
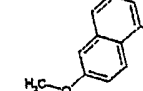
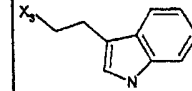
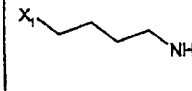
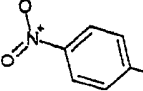
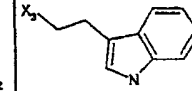
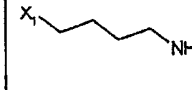
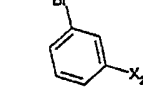
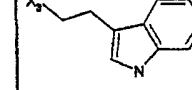
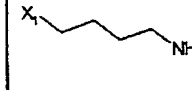
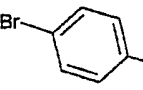
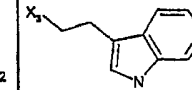
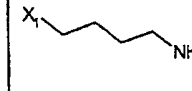
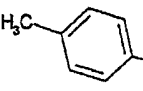
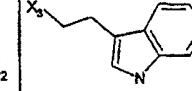
520				9,51	565,28
521				9,11	515,32
522				9,15	511,44
523				9,58	573,42
524				8,83	527,44
525				9,24	547,45
526				8,83	572,42
527				9,78	571,48
528				8,61	522,47
529				8,80	542,45
530				9,12	511,51
531				9,00	515,46
532				9,49	525,49

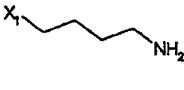
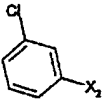
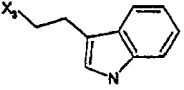
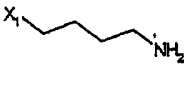
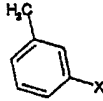
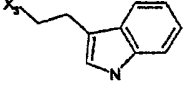
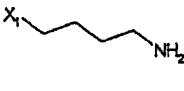
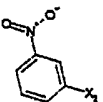
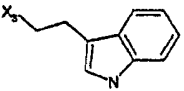
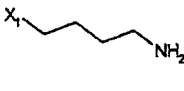
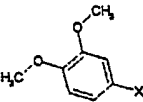
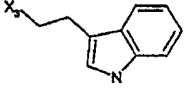
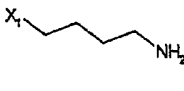
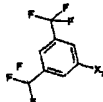
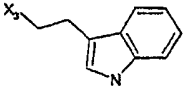
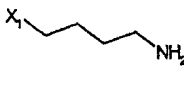
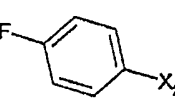
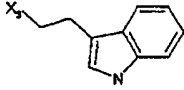
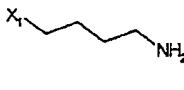
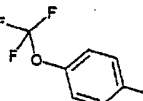
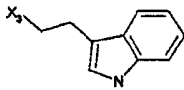
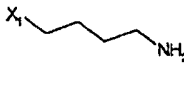
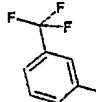
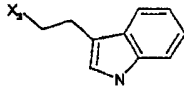
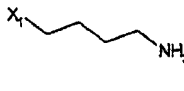
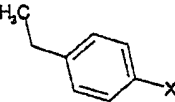
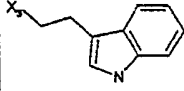
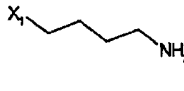
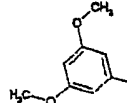
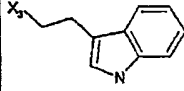
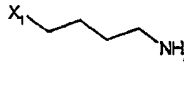
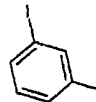
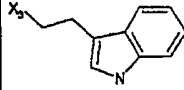
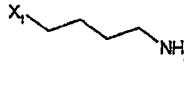
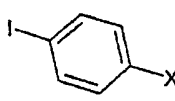
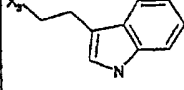
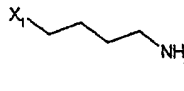
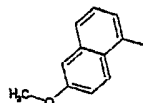
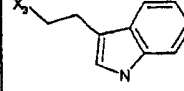
533				8,90	560,41
534				4,74	401,2
535				4,67	387,2
536				5,43	455,18
537				5,46	437,21
538				8,40	461,29
539				7,63	432,24
540				8,62	435,39
541				9,46	511,45
542				8,63	465,43
543				9,08	485,44
544				8,59	510,40
545				9,40	509,43

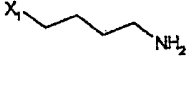
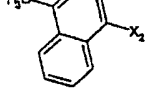
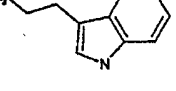
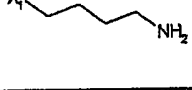
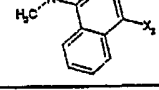
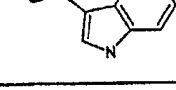
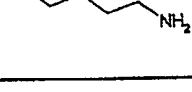
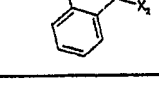
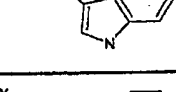
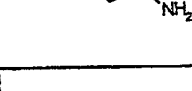
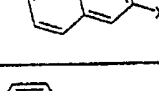
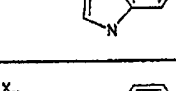
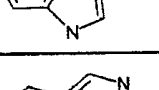
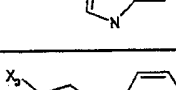
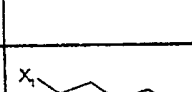
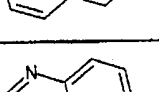
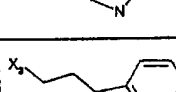
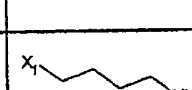
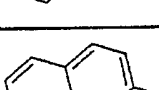
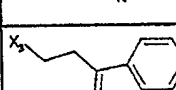
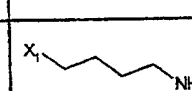
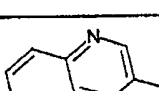
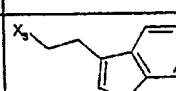
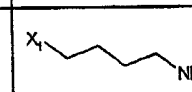
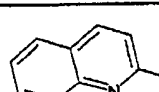
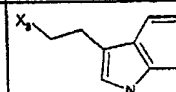
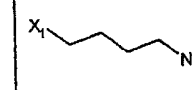
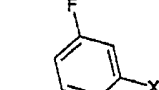
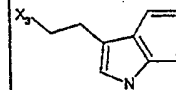
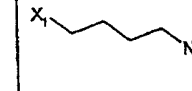
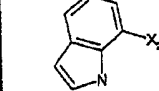
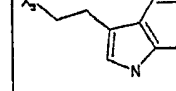
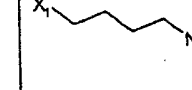
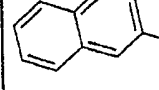
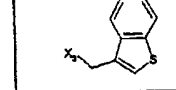
546				8,54	480,41
547				8,62	453,41
548				8,52	498,39
549				9,51	570,89
550				9,21	544,90
551				9,51	568,87
552				3,70	325,20
553				8,09	520,34
554				8,50	479,30
555				8,90	521,30
556				8,95	465,33
557				7,90	458,20
558				8,40	619,30

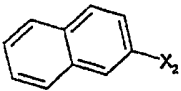
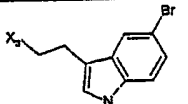
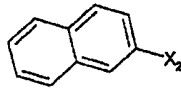
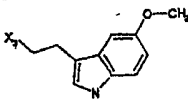
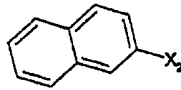
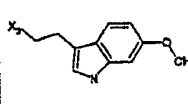
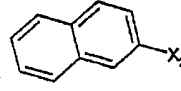
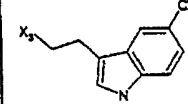
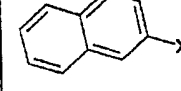
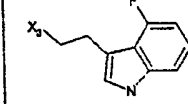
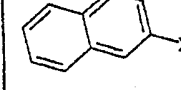
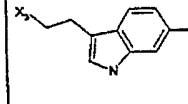
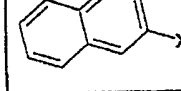
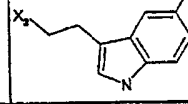
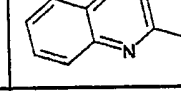
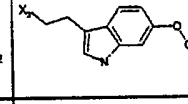
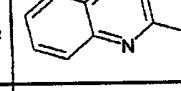
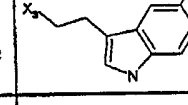
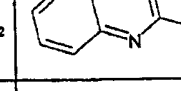
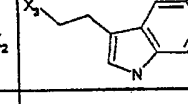
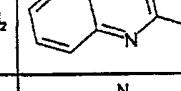
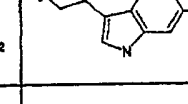
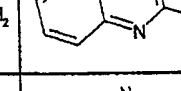
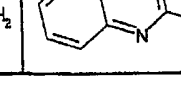
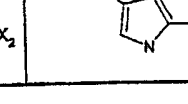
559				8,39	401,31
560				8,71	443,35
561				8,30	461,30
562				8,70	493,30
563				8,80	437,29
564				8,21	542,33
565				9,50	505,20
566				8,74	462,93
567				9,10	463,30
568				8,40	554,20
569				8,38	554,33
570				9,40	521,20
571				6,90	398,20

572				8,68	429,30
573				8,72	437,26
574				9,05	479,34
575				8,62	431,34
576				8,31	375,31
577				8,37	415,29
578				8,72	439,31
579				8,68	425,29
580				8,16	530,37
581				9,02	473,29
582				8,90	487,20
583				7,84	422,16
584				7,95	420,18

585				7,90	482,20
586				8,35	448,21
587				8,22	460,08
588				8,22	448,13
589				7,81	435,19
590				8,90	597,10
591				8,30	496,20
592				8,30	460,00
593				8,30	486,20
594				7,98	437,15
595				8,07	470,06
596				8,07	470,08
597				7,91	406,20

598				8,02	426,13
599				7,93	406,19
600				8,00	437,20
601				7,80	452,20
602				8,58	528,16
603				7,88	410,16
604				8,27	476,17
605				8,19	460,15
606				8,09	420,20
607				7,99	452,19
608				8,14	518,07
609				8,15	518,07
610				8,20	472,20

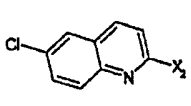
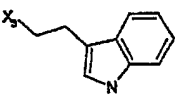
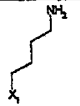
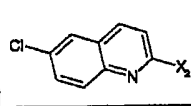
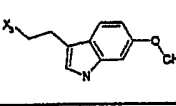
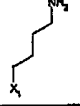
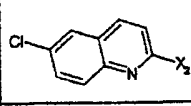
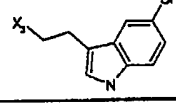
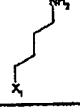
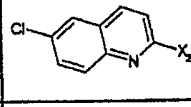
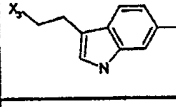
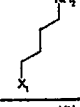
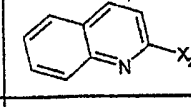
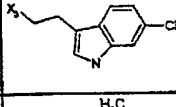
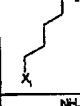
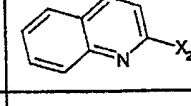
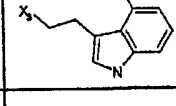
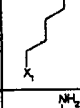
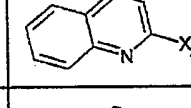
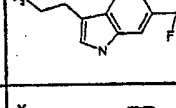
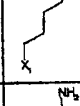
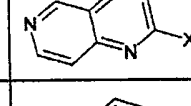
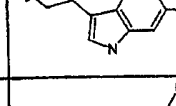
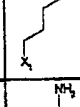
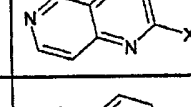
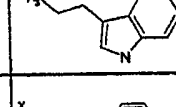
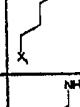
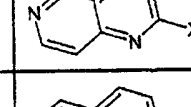
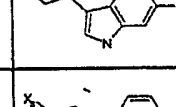
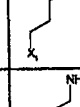
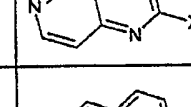
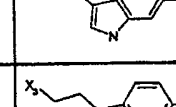
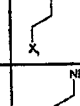
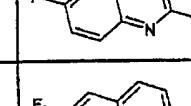
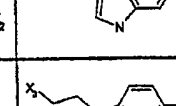
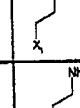
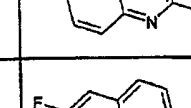
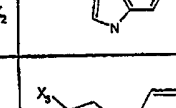
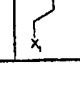
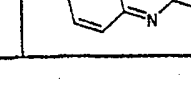
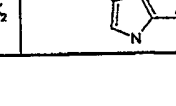
611				8,20	456,20
612				8,00	485,20
613				8,20	460,20
614				8,50	520,09
615				7,90	445,20
616				8,16	443,18
617				7,55	443,18
618				7,90	443,20
619				8,00	443,20
620				8,30	443,20
621				8,60	410,10
622				8,10	431,10
623				8,50	479,10

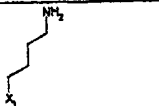
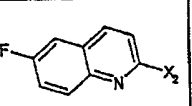
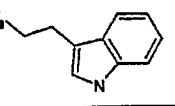
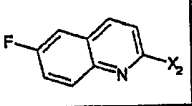
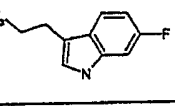
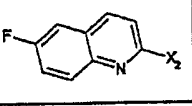
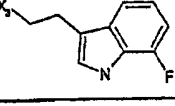
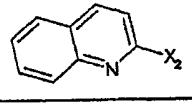
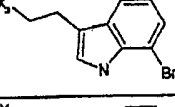
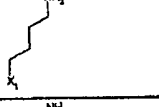
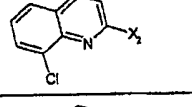
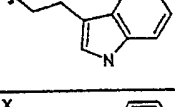
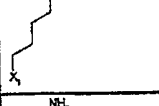
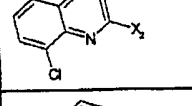
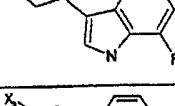
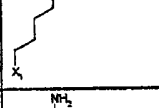
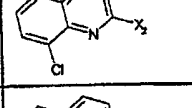
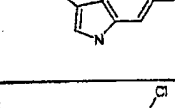
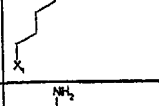
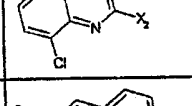
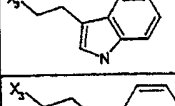
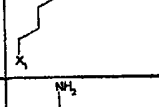
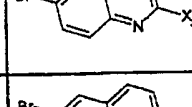
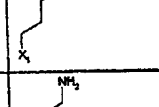
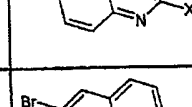
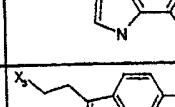
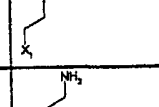
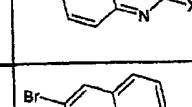
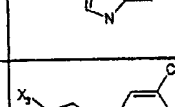
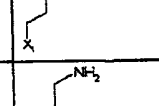
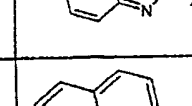
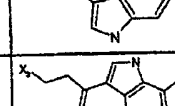
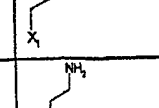
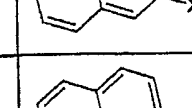
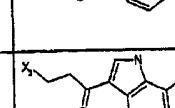
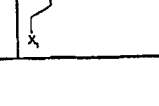
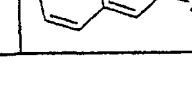
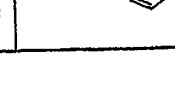
624	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,40	520,10
625	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,10	472,20
626	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,10	472,10
627	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,50	476,20
628	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,30	460,10
629	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,43	460,19
630	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,20	460,10
631	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,19	474,11
632	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,60	522,07
633	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,38	462,16
634	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,38	462,18
635	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,40	478,10
636	X_1 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂			8,13	444,16

637				8,20	462,20
638				8,50	496,20
639				8,31	473,03
640				8,70	520,93
641				8,46	461,02
642				8,48	461,02
643				8,64	477,02
644				8,43	461,02
645				7,80	443,20
646				8,10	443,10
647				8,74	521,03
648				8,58	479,16
649				8,49	461,13
650				8,56	457,12

651				8,66	477,13
652				8,67	477,09
653				8,62	477,06
654				8,50	522,06
655				8,39	480,11
656				8,24	462,13
657				8,30	458,10
658				8,39	478,09
659				8,45	478,09
660				8,42	478,09
661				8,57	520,06
662				8,41	478,14
663				8,31	460,13
664				8,37	456,16

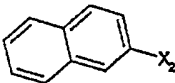
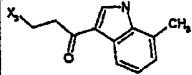
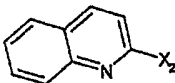
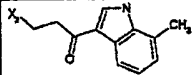
665				8,46	476,10
666				8,50	476,10
667				7,77	429,09
668				8,05	463,05
669				7,91	447,08
670				7,92	457,13
671				8,17	491,07
672				8,03	475,12
673				8,7	521,01
674				8,52	520,02
675				8,66	491,09
676				8,83	507,11
677				8,77	507,11
678				8,73	471,19

679				8,68	477,20
680				8,62	507,22
681				8,94	511,17
682				8,77	495,22
683				8,5	457,20
684				8,5	457,20
685				8,77	511,08
686				7,77	462,08
687				7,91	478,03
688				7,83	458,14
689				8,08	512,13
690				8,79	539,06
691				8,64	475,17
692				8,72	495,13

693				8,48	461,16
694				8,56	479,15
695				8,55	479,17
696				8,6	521,00
697				8,60	477,11
698				8,66	495,13
699				8,67	495,11
700				8,83	511,08
701				8,77	521,03
702				8,86	539,02
703				8,85	539,04
704				9,03	555,01
705				8,62	470,16
706				8,64	484,15

19.11.04

- 146 -

707				8,73	498,20
708				8,72	485,13

Farmakologická studie

Sloučeniny podle předloženého vynálezu byly testovány na jejich afinitu k různým podtypům receptorů somatostatinu, postupující způsoby, které jsou popsány dále.

Studie afinity k podtypům receptorů lidského somatostatinu

Afinita sloučeniny podle předloženého vynálezu k receptoru podtypu 2 somatostatinu byla určována měřením inhibice vazby [^{125}I -Tyr 11] SRIF-14 k transfektovaným buňkám CHO-K1. Sloučeniny vykazující afinitu byly testovány k dalším podtypům a byl s nimi popřípadě popřípadě proveden funkční test na jejich inhibici tvorby mezibuněčného cAMP.

Gen receptoru sst_2 lidského somatostatinu byl klonován ve formě genomového fragmentu. Segment *PstI*-*PstI* o velikosti 1,5 Kb obsahující 100 párů bází netranskribované oblasti 5', 1,17 Kb celkové kódující oblasti a 230 párů bází netranskribované oblasti 3' se modifikuje přidáním linkeru *Bgl*III. Vzniklý fragment DNA se subklonuje v místě *Bam*HI pomocí pCMV-81 pro získání plasmidu exprese u savců (dodal Dr. Graeme Bell, Univ. Chicago). Klonovaná linie buněk exprimující stabilním způsobem receptor sst , se získá transfekcí v buňkách CHO-K1 (ATCC) s použitím způsobu ko-precipitace s použitím fosforečnanu vápenatého. Plasmid pRSV-neo (ATCC) se použije jako selekční marker. Klonované buněčné linie byly selektovány v médiu RPMI 1640 obsahujícím 0,5 mg/ml G418 (Gibco), klonovány v kruhu a multiplikovány kultivací.

Gen receptoru *sst₂* lidského somatostatinu, izolovaný ve formě genomového fragmentu DNA o velikosti 1,7 Kb *Bam*HI-*Hind*III a subklonovaný v plasmidovém vektoru pGEM3Z (Promega) dodal Dr. G. Bell (Univ. of Chicago). Vektor exprese samčích buněk se zkonstruuje vložení fragmentu *Bam*HI-*Hind*II o velikosti 1,7 Kb v slučitelných restrikčních místech endonukleáz plasmidu pCMV5. Klonovaná linie buněk se získá transfekcí v buňkách CHO-K1 s použitím způsobu ko-precipitace s použitím fosforečnanu vápenatého. Plasmid pRSV-neo se použije jako selekční marker.

Receptor *sst₃* se izoluje jako genomový fragment a úplná kódující sekvence je obsažena ve fragmentu *Bam*HI/*Hind*III o velikosti 2,4 Ib. Plasmid exprese u savců, pCMV-h3, se zkonstruuje vložení fragmentu *Nco*I-*Hind*III o velikosti 2,0 Kb v místě *Eco*R1 vektoru pCMV po modifikaci zakončení a přidání linkerů *Eco*RI. Klonovaná linie buněk exprimující stabilním způsobem receptor *sst₃* se získá transfekcí v buňkách CHO-K1 (ATCC) způsobem ko-precipitace s použitím fosforečnanu vápenatého. Plasmid pRSV-neo (ATCC) se použije jako selekční marker. Klonované buněčné linie byly selektovány v médiu RPMI 1640 obsahujícím 0,5 mg/ml G418 (Gibco), klonovány v kruhu a multiplikovány kultivací.

Plasmid exprese lidského receptoru *sst₄*, pCMV-HX dodal Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Tento vektor obsahuje genomový fragment kódující lidský receptor *sst₄* o velikosti 1,4 Kb *Nhe*I-*Nhe*I, 456 párů bází netranskribované oblasti

5' a 200 párů bází netranskribované oblasti 3', klonované v místech *XbaI/EcoRI* plasmidu PCMV-HX. Klonovaná linie buněk exprimující stabilním způsobem receptor *sst₄* se získá transfekcí v buňkách CHO-K1 (ATCC) způsobem ko-precipitace s použitím fosforečnanu vápenatého. Plasmid pRSV-neo (ATCC) se použije jako selekční marker. Klonované buněčné linie byly selektovány v médiu RPMI 1640 obsahujícím 0,5 mg/ml G418 (Gibco), klonovány v kruhu a multiplikovány kultivací.

Gen odpovídající lidskému receptoru *sst₅*, získaný pomocí způsobu PCR za použití genomického klonu λ jako sondy dodal Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Vzniklý fragment PCR o velikosti 1,2 Kb obsahuje 21 párů bází netranskribované oblasti 5', úplnou kódující oblast a 55 párů bází netranskribované oblasti 3'. Klon se vloží do místa *EcoRI* plasmidu pBSSK (+). Insert se získá ve formě fragmentu *HindIII-XbaI* o velikosti 1,2 Kb pro subklonování ve vektoru exprese u savců, pCVM5. Klonovaná linie buněk exprimující stabilním způsobem receptor *sst₅* se získá transfekcí v buňkách CHO-K1 (ATCC) způsobem ko-precipitace s použitím fosforečnanu vápenatého. Plasmid pRSV-neo (ATCC) se použije jako selekční marker. Klonované buněčné linie byly selektovány v médiu RPMI 1640 obsahujícím 0,5 mg/ml G418 (Gibco), klonovány v kruhu a multiplikovány kultivací.

Buňky CHO-K1 exprimující stabilním způsobem jeden z receptorů lidského *sst* se kultivují v médiu RPMI 1640 obsahujícím 10% fetálního telecího séra a 0,4 mg/ml

geneticinu. Buňky se shromáždí s 'EDTA 0,5 mM a centrifugují při 500 g po dobu přibližně 5 min při teplotě přibližně 4 °C. Centrifugát se znovu suspenduje v pufovacím médiu 50 mM Tris s pH 7,4 a centrifuguje dvakrát při 500 g po dobu přibližně 5 minut při teplotě přibližně 4 °C. Buňky se potom lýzují sonikací a centrifugují při 39000 g po dobu přibližně 10 minut při teplotě 4 °C. Centrifugát se znovu suspenduje ve stejném pufovacím médiu a centrifuguje při 50000 g po dobu 10 min při teplotě přibližně 4 °C a membrány v získaném centrifugátu se uchovávají při teplotě -80 °C.

Kompetitivní testy inhibice vazby [^{125}I -Tyr 11] SRIF-14 se provádějí dvojmo na polypropylenových destičkách o 96 jamkách. Buněčné membrány se inkubují s [^{125}I -Tyr 11] SRIF-14 po dobu přibližně 60 minut při teplotě přibližně 37 °C v pufovacím médiu 50 mM HEPES (pH 7,4) obsahujícím 0,2 % BSA, 5 mM MgCl $_2$, 200 KIU/ml Trasylolu, 0,02 mg/ml bacitracinu a 0,02 mg/ml fluoridu fenylmethylsulfonylu.

Vázaný [^{125}I -Tyr 11] SRIF-14 se oddělí od volného [^{125}I -Tyr 11] SRIF-14 okamžitou filtrací přes filtrační destičky ze skleněných vláken GF/C (Unifilter, Packard) předem impregnované 0,1 % polyethylmininu (P. E. I.), používající přístroj Filtermate 196 (Packard). Filtry se promývají v pufru 50 mM HEPES o teplotě přibližně 0-4 °C po dobu přibližně 4 sekund a jejich radioaktivita se určuje čítačem (Packard Top Count).

Specifická vazba se získá odečtením nespecifické vazby (určené v přítomnosti 0,1 μ M SRF-14) od celkové vazby. Relativní hodnoty vazby se analyzují pro výpočet procenta inhibice při dané koncentraci nebo pro určení inhibičních konstant (K_i) v závislosti na pokusu.

Stanovení agonistického nebo antagonistického charakteru sloučeniny podle předloženého vynálezu se provádí pomocí testu, který je popsán dále.

Funkční test: Inhibice tvorby mezibuněčného cAMP:

Buňky CHO-K1, exprimující podtypy receptorů lidského somatostatinu (SRIF-14) se kultivují v destičkách o 24 jamkách v médiu RPMI 1640 s 10 % telecího fetálního séra a 0,4 mg/ml geneticinu. Médium se vymění v den předcházející pokusu.

Buňky v množství 10^5 buněk na jamku se promývají dvakrát pomocí 0,5 ml nového média RPMI obsahujícího 0,2 % úplného BSA pomocí 0,5 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) a inkubují po dobu přibližně 5 minut za teploty přibližně 37 °C.

- tvorba cyklického AMP se stimuluje přidáním 1 μ M forskolinu (FSK) po dobu 15-30 minut za teploty přibližně 37 °C;

- inhibiční účinek na somatostatin pro agonistickou sloučeninu se měří současným přidáním FSK ($1\ \mu\text{M}$) a testované sloučeniny ($10^{-10}\ \text{M}$ až $10^{-5}\ \text{M}$);
- antagonistická účinek sloučeniny se měří současným přidáním FSK ($1\ \mu\text{M}$), SRIF-14 ($1\ \text{nM}$) a testované sloučeniny ($10^{-10}\ \text{M}$ až $10^{-5}\ \text{M}$).

Reakční směs se odstraní a přidá se a $200\ \mu\text{l}$ HCl $0,1\ \text{N}$.
Množství cAMP se měří radioimunologickým testem (Kit FlashPlate SMPOOIA, New England Nuclear).

Výsledky:

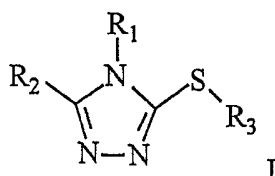
Testy prováděné podle výše popisovaných protokolů dovolily prokázat, že produkty obecného vzorce (I) definovaného v předložené přihlášce vynálezu mají dobrou afinitu pro alespoň jeden z podtypů receptorů somatostatin, přičemž inhibiční konstanta K_i byla nižší než mikromolární pro jisté sloučeniny uvedené v příkladech.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce



ve formě racemické, ve formě enantiomeru nebo v libovolné kombinaci těchto forem, kde

jeden ze zbytků R_1 , R_2 nebo R_3 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ nebo $-(CH_2)_n-W$ ve kterém W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje $-O-$, $-S-$, $-C(O)-NH-$, $-C(Z_q)(Z'_q)-$, aryl nebo (C_3-C_7) cykloalkyl;

Z_q a Z'_q představují nezávisle na sobě atom vodíku, aryl popřípadě substituovaný skupinou aryl, (C_3-C_7) cykloalkyl-alkyl, arylalkyl, $-C(O)O-R$ nebo $-C(O)-NH-R'$;

R představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl, aryl nebo aralkyl, přičemž aryl a aralkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C_1-C_6) alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C_1-C_6) alkylamino a di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino;

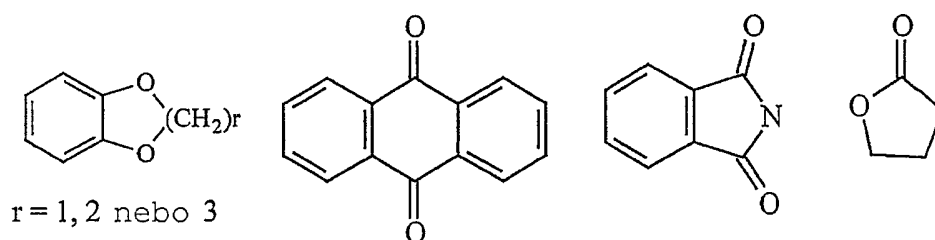
R' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroaryl-alkyl, zbytky aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroaryl-alkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl nebo heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;

p představuje 0 nebo 1; n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

a další dva zbytky představují nezávisle na sobě zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_mZ'$ ve kterém

Q' představuje -O-, -S-, -C(O)-, -NH-, -CH=CH- nebo -C≡C-; X', Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino, (C₃-C₇)cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky (C_3-C_7) cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-Y''$, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C_1-C_6) alkylamino a $di((C_1-C_6)alkyl)amino$;

X'' představuje $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-SO_2-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu; nebo aryl nebo heteroaryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: (C_1-C_6) alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C_1-C_6) alkylamino a $di((C_1-C_6)alkyl)amino$;

p' představuje 0 nebo 1, a n' , m' a q' představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

s výjimkou sloučenin, ve kterých

i) R_1 představuje $(CH_2)_2-W$ a W představuje morfolino nebo piperaziny, R_2 fenyl, m-chlorfenyl nebo 4-pyridyl, a R_3 atom vodíku;

ii) R_1 představuje $(CH_2)_2-W$ a W představuje pyrrolidiny, R_2 p-chlorfenyl a R_3 atom vodíku;

nebo jejich adiční soli s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

2. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,
vyznačující se tím, že

R_1 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$;

Q představuje aryl nebo (C_3-C_7) cykloalkyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C_1-C_6) alkyl;

p představuje 0 nebo 1 a n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R_2 představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_n-[Q']_p-[C(X')(Y')]_m-Z'$;

Q' představuje $-O-$;

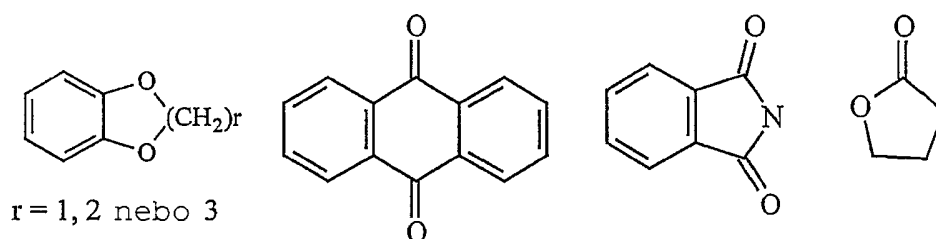
X' představuje atom vodíku;

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, kyano, amino, (C_3-C_7) cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl;

zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-$

Y", hydroxy, atom halogenu, nitro, amino, (C₁-C₆)
alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino;
X" představuje -O-, -S- nebo také kovalentní vazbu;
Y" představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný
jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu,
nebo aryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými
nebo odlišnými atomy halogenu;
p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m'
představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R₃ představuje zbytek obecného vzorce
-(CH₂)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z';
Q' představuje -O-, -C(O)-, -CH=CH- nebo -C≡C-;
X' představuje atom vodíku;
Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)
alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl, (C₃-C₇)cykloalkyl, aryl nebo
heteroaryl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované
jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo
různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: -(CH₂)_{q'}-X"-
Y", atom halogenu, nitro, kyano, di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X'' představuje -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo aryl;

p' představuje 0 nebo 1; n' a m' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

3. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 2,
vyznačující se tím, že

zbytek aryl, který představuje Q je zbytek fenyl;

zbytek (C₃-C₇)cykloalkyl, který představuje Q je zbytek cyklohexyl;

heterocykloalkyl, který společně vytvářejí X a Y s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, je zvolen ze souboru, který zahrnuje: pyrrolidin, piperidin, piperazin a morfolin;

(C₃-C₇)cykloalkyl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z', je zbytek cyklohexyl;

zbytek aryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z', je zvolen ze souboru, který zahrnuje: fenyl, naftyl a fluorenyl;

zbytek heteroaryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z' zbytku R₂ je zvolen ze souboru, který zahrnuje: thienyl, furyl, benzothienyl, pyridyl, indolyl, thiadiazolyl, chinolyl, isochinolyl, chinoxalyl, xanthenyl a naftyridyl;

zbytek heteroaryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z' zbytku R₃ je zvolen ze souboru, který zahrnuje: benzothienyl, furyl, indolyl a isoxazolyl; a

zbytek aryl, který představuje Y'' je zbytek fenyl.

4. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,
vyznačující se tím, že

R_1 představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;

X' představuje atom vodíku;

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, nebo aryl popřípadě substituované jedním nebo více substituenty které jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-Y''$, atom halogenu, amino;

X'' představuje kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek aryl;

p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R_2 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ nebo $-(CH_2)_n-W$;

W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje $-C(Z_q)(Z'_q)-$;

Z_q představuje atom vodíku;

Z'_q představuje atom vodíku, aryl popřípadě substituovaný skupinou aryl, (C_3-C_7) cykloalkyl-alkyl nebo aralkyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl nebo (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1, a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

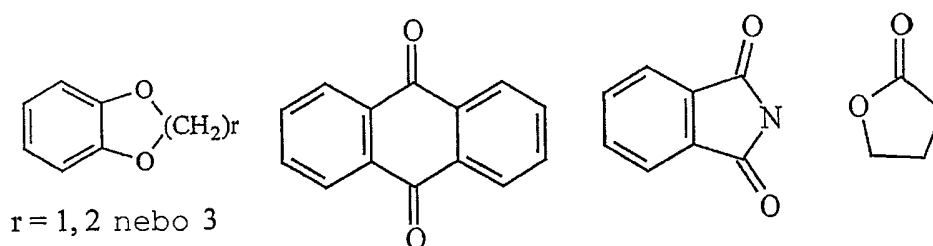
R_3 představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;

Q' představuje $-O-$, $-C(O)-$, $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$;

X' představuje atom vodíku;

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl, (C_3-C_7) cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-Y''$, atom halogenu, nitro, kyano, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino; X'' představuje $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-SO_2-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo aryl;

r představuje 1, 2 nebo 3;

p' představuje 0 nebo 1; n' a m' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

5. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 4,
vyznačující se tím, že

zbytek aryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z'
zbytku R₁ je zvolen ze souboru, který zahrnuje fenyl a
naftyl;

heterocykloalkyl, který představuje W, je cyklus piperidin
nebo pyrrolidin;

zbytek aryl, který představuje Z'_q, je zbytek fenyl nebo
naftyl;

substituent aryl zbytku aryl, který představuje Z'_q je
zbytek fenyl;

zbytek aralkyl, který představuje Z'_q, je zbytek benzyl;

(C₃-C₇)cykloalkyl zbytku-(C₃-C₇)cykloalkyl-alkyl, který
představuje Z'_q, je cyklohexyl;

(C₃-C₇)cykloalkyl, který představují nezávisle na sobě Y' a
Z', je zbytek cyklohexyl;

zbytek aryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z'
zbytku R₃ je zvolen ze souboru, který zahrnuje: fenyl,
naftyl a fluorenyl;

zbytek heteroaryl, který představují nezávisle na sobě Y' a
Z' zbytku R₃ je zvolen ze souboru, který zahrnuje:

benzothienyl, furyl, indolyl a isoxazolyl; a

zbytek aryl, který představuje Y'' je zbytek fenyl.

6. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,
vyznačující se tím, že

R₁ představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_n [Q']_p [C(X')(Y')]_m Z'$;

X' představuje atom vodíku;

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, nebo aryl popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)-X''-Y''$, atom halogenu, amino;

X'' představuje kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek aryl;

p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m'

představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R_2 představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;

Q' představuje $-O-$;

X' představuje atom vodíku;

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, kyano, amino, (C_3-C_7) cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl;

zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$, hydroxy, atom halogenu, nitro, amino, (C_1-C_6) alkylamino, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino;

X'' představuje $-O-$, $-S-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo aryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu;

p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m'

představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R_3 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ nebo $-(CH_2)_n-W$

W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje $-C(O)-NH-$;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl nebo un heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C_1-C_6) alkyl;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1 a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

7. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že

zbytek aryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z' zbytku R_1 je zvolen ze souboru, který zahrnuje fenyl a naftyl;

heterocykloalkyl, který představuje W, je cyklus piperidin;

(C_3-C_7) cykloalkyl, které představují nezávisle na sobě Y' a Z' , je zbytek cyklohexyl;

zbytek aryl, které představují nezávisle na sobě Y' a Z' zbytku R_2 je zvolen ze souboru, který zahrnuje: fenyl, naftyl a fluorenyl;

zbytek heteroaryl zbytku heteroaryl-alkyl, které představují nezávisle na sobě X a Y, je cyklus pyridin;

heterocykloalkyl, které společně vytvářejí X a Y s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, je zvolen ze souboru, který zahrnuje: piperazin a pyrrolidin;
heteroaryl, který představují nezávisle na sobě Y' a Z' zbytku R₂ je zvolen ze souboru, který zahrnuje: thienyl, furyl, benzothienyl, pyridin, indolyl a thiadiazolyl; a zbytek aryl, který představuje Y'' je zbytek fenyl.

8. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že

R₁ představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$

Q představuje zbytek cyklohexyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆) alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, cyklus piperidin;

n představuje 0 nebo 1, p představuje 0 nebo 1 a m

představuje celé číslo v rozmezí od 1 do 6;

R₂ představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;

Q' představuje -O-;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, amino, cyklohexyl, fenyl, naftyl, fluorenyl, thienyl, furyl, benzothienyl, thiadiazol, indolyl, chinolyl, chinoxalyl, isochinolyl, pyrazinyl, xanthenyl nebo naftyridyl; zbytky fenyl, naftyl, chinolyl a thiadiazolyl jsou popřípadě

substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$, hydroxy, atom halogenu, nitro, (C_1-C_6) alkylamino, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino; X'' představuje $-O-$, $-S-$ nebo také kovalentní vazbu; Y'' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl popřípadě substituovaný atomem halogenu; p' představuje 0 nebo 1; n' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 4; a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 4;

R_3 představuje zbytek obecného vzorce

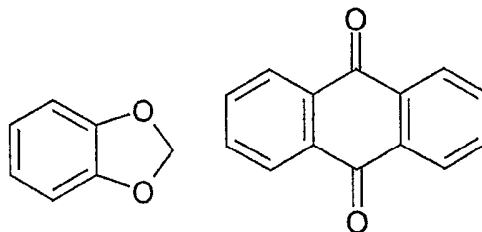
$-(CH_2)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;

Q' představuje $-C(O)-$;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl, fenyl, naftyl, fluorenyl, indolyl, benzothienyl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky fenyl, benzothienyl a indolyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-Y''$, (C_1-C_6) alkoxy, atom halogenu, nitro, kyano, $di((C_1-C_6)alkyl)amino$;
 X'' představuje $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-SO_2-$ nebo také kovalentní vazbu;
 Y'' představuje zbytek $(C_1-C_6)alkyl$ popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl;
 p' představuje 0 nebo 1; n' a m' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

9. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1, 4 a 5, **vyznačující se tím**, že

R_1 představuje zbytek obecného vzorce
 $-(CH_2)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;
 X' představuje atom vodíku;
 Y' představuje atom vodíku nebo fenyl;
 Z' představuje atom vodíku, $(C_1-C_6)alkyl$, fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více atomy halogenu které jsou stejné nebo odlišné, nebo naftyl;
 p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R_2 představuje zbytek pyrrolydiny nebo zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ ve kterém
 Q představuje $-C(Z_q)(Z'_q)-$;

Z_q představuje atom vodíku a Z'_q představuje atom vodíku, fenyl popřípadě substituovaný skupinou fenyl, cyklohexyl-methyl nebo benzyl;

X a Y představují atom vodíku;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1, a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

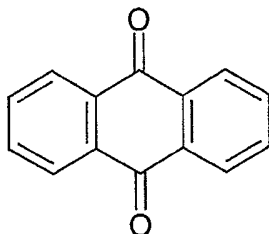
R_3 představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_n [Q']_p [C(X')(Y')]_m Z'$;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl;

Z' představuje atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl, fenyl, naftyl nebo fluorenyl, nebo také zbytek obecného vzorce



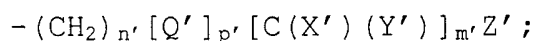
zbytek fenyl je popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q X'' Y''$, atom halogenu, nitro, kyano; X'' představuje $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl;

p' představuje 0, n' a m' představují celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

10. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1, 6 a 7, **vyznačující se tím**, že

R₁ představuje zbytek obecného vzorce



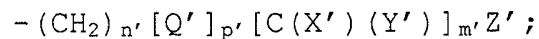
X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, naftyl, nebo fenyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: atom halogenu, amino nebo fenyl;

p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R₂ představuje zbytek obecného vzorce



X' a Y' představují atom vodíku;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, fenyl, naftyl, pyridin nebo benzothienyl,

zbytek fenyl je popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: $-(\text{CH}_2)_{q'}-\text{X}''-\text{Y}''$;

X'' představuje -O- nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl;

p' představuje 0, n' představuje 0 nebo 1, a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

R₃ představuje cyklus piperidin nebo zbytek obecného vzorce - (CH₂)_n-[Q]_p-(CH₂)_m-NXY ve kterém

Q představuje -C(O)-NH-;

X představuje atom vodíku nebo (C₁-C₆)alkyl;

Y představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, nebo (pyridin)-ethyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, cyklus piperazin popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1 a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

11. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1,
vyznačující se tím, že

jeden ze zbytků R₁ nebo R₃ představuje zbytek obecného vzorce - (CH₂)_n-[Q]_p-(CH₂)_m-NXY nebo - (CH₂)_n-W ve kterém W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje -O-, -S-, -C(O)-NH-, -C(Z_q)(Z'_q)-, aryl nebo (C₃-C₇)cykloalkyl;

Z_q a Z'_q představují nezávisle na sobě atom vodíku, aryl popřípadě substituovaný skupinou aryl, (C₃-C₇)cykloalkyl-alkyl, arylalkyl, -C(O)O-R nebo -C(O)-NH-R';

R představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl, aryl nebo aralkyl, přičemž aryl a aryl-alkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino a di((C₁-C₆)alkyl)amino;

R' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroaryl-alkyl, zbytky aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroaryl-alkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy-karbonyl nebo heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;

p představuje 0 nebo 1; n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

12. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 11,
vyznačující se tím, že

R₁ představuje zbytek obecného vzorce -(CH₂)_n-[Q]_p-(CH₂)_m-NXY ve kterém

Q představuje aryl nebo (C₃-C₇)cykloalkyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆) alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆)alkyl;
p představuje 0 nebo 1, a n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

13. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 11,
vyznačující se tím, že

R₃ představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ nebo $-(CH_2)_n-W$ ve kterém

W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje $-C(O)-NH-$;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆) alkyl nebo un heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C₁-C₆) alkyl;

p představuje 0 nebo 1, a n představuje 0 nebo 1 a m představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

14. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 11 až 13, **vyznačující se tím,** že

R₂ představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_n[Q']_p[C(X')(Y')]_mZ'$ ve kterém

Q' představuje $-O-$;

X' představuje atom vodíku

Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆) alkyl, kyano, amino, (C₃-C₇)cykloalkyl, aryl nebo heteroaryl;

zbytky aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: -(CH₂)_q-X"-Y", hydroxy, atom halogenu, nitro, amino, (C₁-C₆) alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X" představuje -O-, -S- nebo také kovalentní vazbu;

Y" představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo aryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu;

p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

15. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 11 až 14, **vyznačující se tím**, že

R₁ představuje zbytek obecného vzorce -(CH₂)_n-[Q]_p-(CH₂)_m-NXY ve kterém

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo (C₁-C₆)alkyl;

p a n představují 0, a m představuje celé číslo v rozmezí od 2 do 6.

16. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 11 a 15, **vyznačující se tím**, že R₂ představuje popřípadě substituovaný zbytek aryl nebo heteroaryl a zejména naftyl, fenyl, benzothienyl, chinoxalyl, chinolyl, isochinolyl

nebo indolyl, zbytky fenyl, naftyl a chinolyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více zbytky (C_1-C_6) alkoxy, atom halogenu, nitro, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl, které jsou stejné nebo odlišné, přičemž (C_1-C_6)alkyl je sám popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu.

17. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 11 až 16, **vyznačující se tím**, že

R_3 představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_n[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$ ve kterém

X' a Y' představují atom vodíku;

Z' představuje indolyl nebo benzothienyl, zbytek indolyl je popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího:

$-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$, (C_1-C_6)alkoxy nebo atom halogenu;

X'' představuje $-SO_2-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje fenyl nebo alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu;

q' představuje 0 nebo 1; p' představuje 0; n' představuje 0 nebo 1; a m' představuje 0 nebo 1.

18. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že

R_1 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$

Q představuje zbytek cyklohexyl;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C₁-C₆) alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, cyklus piperidin;
n představuje 0 nebo 1, p představuje 0 nebo 1 a m představuje celé číslo v rozmezí od 1 do 6.

19. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1 nebo 18, **vyznačující se tím**, že

R₂ představuje zbytek obecného vzorce

$-(CH_2)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$;

Q' představuje -O-;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C₁-C₆)alkyl, amino, cyklohexyl, fenyl, naftyl, fluorenyl, thienyl, furyl, benzothienyl, thiadiazol, indolyl, chinolyl, chinoxalyl, isochinolyl, pyrazinyl, xanthenyl nebo naftyridyl; zbytky fenyl, naftyl, chinolyl a thiadiazolyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$, hydroxy, atom halogenu, nitro, (C₁-C₆)alkylamino, di((C₁-C₆)alkyl)amino;
X'' představuje -O-, -S- nebo také kovalentní vazbu;
Y'' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl popřípadě substituovaný atomem halogenu;
p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 4;

20. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 1, 18 nebo 19, **vyznačující se tím**, že

R_3 představuje zbytek obecného vzorce

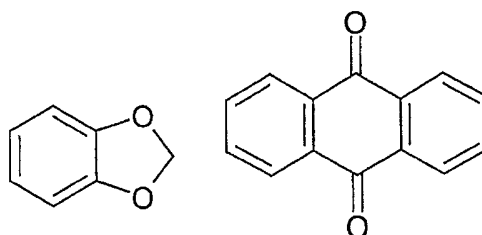
$-(CH_2)_n [Q']_p [C(X')(Y')]_m Z'$;

Q' představuje $-C(O)-$;

X' představuje atom vodíku;

Y' představuje atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl nebo fenyl;

Z' představuje atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl, fenyl, naftyl, fluorenyl, indolyl, benzothienyl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky fenyl, benzothienyl a indolyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-Y''$, (C_1-C_6) alkoxy, atom halogenu, nitro, kyano, di $((C_1-C_6)$ alkyl)amino;

X'' představuje $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-SO_2-$ nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu, nebo fenyl;

p' představuje 0 nebo 1; n' představuje 0, 1 nebo 2; a m' představuje celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

21. Sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho z nároků 18 až 20, **vyznačující se tím**, že

R_1 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q]_p-(CH_2)_m-NXY$ ve kterém

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku nebo (C_1-C_6) alkyl;

p a n představují 0, a m představuje celé číslo v rozmezí od 2 do 6;

R_2 představuje chinoxalyl, chinolyl nebo naftyl, zbytky chinolyl a naftyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více zbytky (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, atom halogenu, které jsou stejné nebo odlišné;

R_3 představuje zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_{n'}[Q']_{p'}[C(X')(Y')]_{m'}Z'$ ve kterém

X' a Y' představují atom vodíku;

Z' představuje indolyl popřípadě substituovaný jedním nebo více substituenty, které jsou stejné nebo odlišné a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_{q'}-X''-Y''$, (C_1-C_6) alkoxy nebo atom halogenu;

X'' představuje kovalentní vazbu;

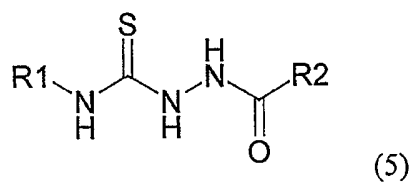
Y'' představuje zbytek alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu;

q' představuje 0 nebo 1;

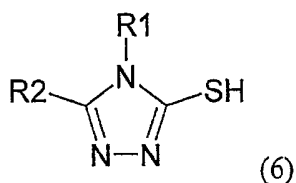
p' představuje 0; n' představuje 0 nebo 1; a m' představuje 0 nebo 1.

22. Způsob přípravy v kapalně fázi sloučenin obecného vzorce I jak byly definovány v nároku 1, **vyznačující se tím**, že zahrnuje

reakci isothiokyanátů obecného vzorce $R_1\text{-NCS}$ s hydrazidy obecného vzorce $R_2\text{-C(O)-NH-NH}_2$ ve kterých R_1 a R_2 mají význam uvedený v nároku 2, pro získání sloučenin obecného vzorce (5)



přičemž sloučeniny obecného vzorce (5) mohou být podrobeny bázeckému zpracování pro získání odpovídajících sloučenin obecného vzorce (6)



a sloučeniny obecného vzorce (6) se ponechají reagovat

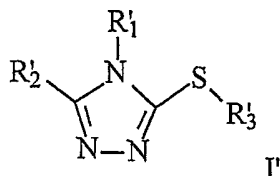
A) buď se sloučeninou obecného vzorce $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{n'}[\text{Q}']_{p'}[\text{C}(\text{X}')(\text{Y}')]_{m'}\text{Z}'$ kde $n' = 1$, $p' = m' = 0$ a Z' má význam uvedený v nároku 1 pro získání, po odstranění ochrany aminové funkční skupiny přítomné na molekule, odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I),

B) nebo se sloučeninou obecného vzorce $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{n'}[\text{Q}']_{p'}[\text{C}(\text{X}')(\text{Y}')]_{m'}\text{Z}'$ kde $n' = 1$, $\text{Q}' = -\text{C}(\text{O})-$, $m' = 0$ a Z' má význam uvedený v nároku 1 pro získání, po odstranění ochrany aminové funkční skupiny přítomné na molekule, odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I),

C) nebo se sloučeninou obecného vzorce $\text{Br}-(\text{CH}_2)_{n'}[\text{Q}']_{p'}[\text{C}(\text{X}')(\text{Y}')]_{m'}\text{Z}'$ kde Q' , X' , Y' , Z' , n' , p' a m' mají význam uvedený v nároku 1 pro získání, po odstranění ochrany aminové funkční skupiny přítomné na molekule, odpovídající sloučeniny obecného vzorce (I).

23. Farmaceutické kompozice **vyznačující se tím**, že obsahují jako účinnou látku alespoň jednu ze sloučenin definovaných v nárocích 1 až 21, spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

24. Farmaceutické kompozice obsahující jako účinnou látku spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem alespoň jednu ze sloučenin obecného vzorce



ve formě racemické, ve formě enantiomeru nebo v libovolné kombinaci těchto forem,

ve kterém jeden ze zbytků R'_1 , R'_2 nebo R'_3 představuje zbytek obecného vzorce $-(\text{CH}_2)_n-[\text{Q}]_p-(\text{CH}_2)_m-\text{NXY}$ nebo $-(\text{CH}_2)_n-\text{W}$ ve kterém

W představuje heterocykloalkyl obsahující alespoň jeden atom dusíku;

Q představuje $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{Z}_q)(\text{Z}'_q)-$, aryl nebo (C_3-C_7) cykloalkyl;

Z_q a Z'_q představují nezávisle na sobě atom vodíku, aryl popřípadě substituovaný skupinou aryl, (C_3-C_7) cykloalkyl-alkyl, arylalkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}$ nebo $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}'$;

R představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl, aryl nebo aralkyl, přičemž aryl a aralkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C_1-C_6) alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C_1-C_6) alkylamino a di $((\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl)amino;

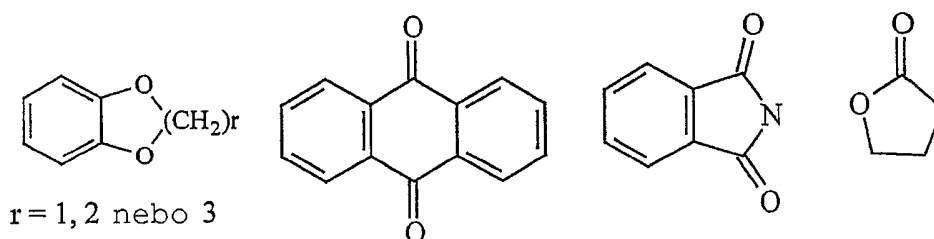
R' představuje zbytek (C_1-C_6) alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl nebo heteroaryl-alkyl, zbytky aryl, aralkyl, heteroaryl a heteroaryl-alkyl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: (C_1-C_6)

alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $di(C_1-C_6)$ alkyl)amino;

X a Y představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl nebo heteroaryl-alkyl, nebo také X a Y vytvářejí společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, heterocykloalkyl popřípadě substituovaný skupinou (C_1-C_6) alkyl;

p představuje 0 nebo 1; n a m představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6;

a další dva zbytky představují nezávisle na sobě zbytek obecného vzorce $-(CH_2)_n-[Q']_p-[C(X')(Y')]_m-Z'$ ve kterém Q' představuje $-O-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-CH=CH-$ nebo $-C\equiv C-$; X' , Y' a Z' představují nezávisle na sobě atom vodíku, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkoxy-karbonyl, kyano, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $di((C_1-C_6)$ alkyl)amino, (C_3-C_7) cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl nebo heteroaryl, nebo také zbytek obecného vzorce



zbytky (C_3-C_7) cykloalkyl, heterocykloalkyl, aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituované jedním nebo více substituenty, které jsou identické nebo různé a jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího: $-(CH_2)_q-X''-Y''$, hydroxy,

atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino a di((C₁-C₆)alkyl)amino;

X'' představuje -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO₂- nebo také kovalentní vazbu;

Y'' představuje zbytek (C₁-C₆)alkyl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými atomy halogenu; nebo aryl nebo heteroaryl popřípadě substituovaný jedním nebo více stejnými nebo odlišnými substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího: (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, atom halogenu, nitro, kyano, amino, (C₁-C₆)alkylamino a di((C₁-C₆)alkyl)amino;

p' představuje 0 nebo 1, a n', m' a q' představují nezávisle na sobě celé číslo v rozmezí od 0 do 6.

Zastupuje:

Dr. Otakar Švorčík