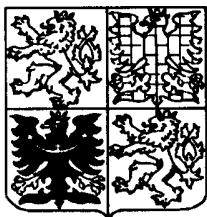


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 26.04.94
(32) 27.04.93
(31) 93/4313692
(33) DE
(40) 16.11.94

(21) 999-94

(13) A3

5(51)

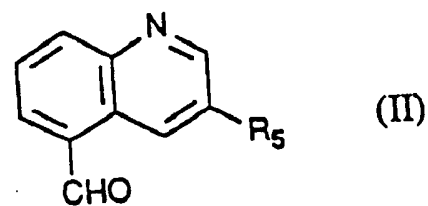
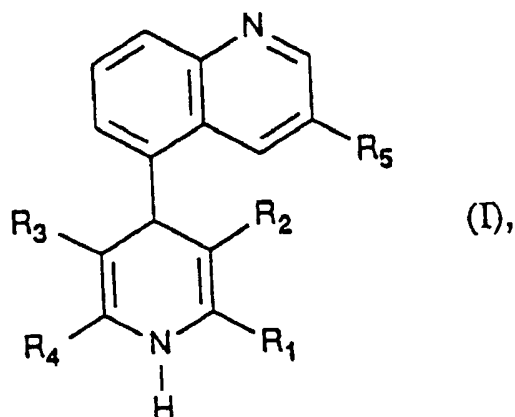
C 07 D 401/04
C 07 D 401/14
C 07 D 491/048
C 07 D 215/20
C 07 D 215/48
C 07 D 215/36
C 07 C 47/06
A 61 K 31/47

(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Stoltefuss Jürgen dipl. ing., Haan, DE;
Goldmann Siegfried dr. dipl. ing., Wuppertal, DE;
Straub Alexander dr., Wuppertal, DE;
Bechem Martin dr., Wuppertal, DE;
Gross Rainer prof. dr., Wuppertal, DE;
Hebisch Siegbert dr., Bottrop, DE;
Hütter Joachim dr., Wuppertal, DE;
Rounding Howard-Paul dr., Wuppertal, DE;

(54) 3-Chinolyl substituované dihydropyridiny,
způsob jejich výroby, léčiva tyto látky
obsahující, způsob jejich výroby a použití těchto
sloučenin

(57) 3-Chinolyl stituované dihydropyridiny obecného vzorce I,
ve kterém mají substituenty specifické významy způsob je-
jich výroby a jejich použití v léčivech, obzvláště v
prostředcích pro ošetření nemoci srdečního oběhu. Dále se
řešení týká způsobu výroby uvedených léčiv, a meziproduk-
tu obecného vzorce II pro výrobu uvedených sloučenin a
způsobu jejich výroby.



26 IV 94	00510	223316	21
ORAD			
Číslo vyřazení			
klasifikace			
1 pl.			

3-chinolyl substituované dihydropyridiny, způsob jejich výroby, léčiva tyto látky obsahující, způsob jejich výroby a použití těchto sloučenin

Oblast techniky

Vynález se týká nových 3-chinolyl stituovaných dihydropyridinů, způsobu jejich výroby a jejich použití v léčivech, obzvláště v prostředcích pro ošetření onemocnění srdečního oběhu.

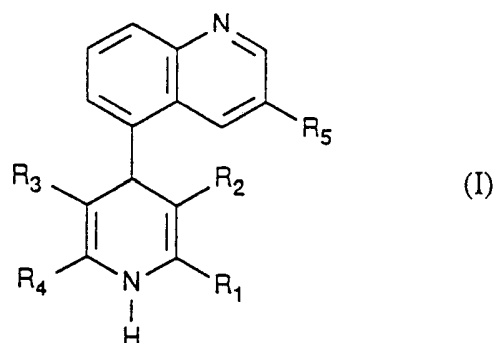
Dosavadní stav techniky

Je již známé, že 1,4-dihydropyridiny mají vlastnosti rozšiřující cévy a mohou se používat jako koronární prostředky a antihypertensiva. Dále je známé, že 1,4-dihydropyridiny způsobují potlačování kontrakční síly hladkých a kardiálních svalů a mohou se použít pro ošetření koronárních a cévních onemocnění.

Z US patentu č. 5 100 900 jsou již také známé 4-chinolyl-dihydropyridiny, které mají pozitivní inotropní účinek.

Podstata vynálezu

Předmětem předloženého vynálezu jsou nové, 3-chinolyl substituované dihydropyridiny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, aminoskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, tri-fluormethylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tuto alkylovou skupinu, substituovanou hydroxyskupinou nebo skupinou vzorce $-NR^6R^7$, $-O-CO-R^8$, $-O-(CH_2)_a-OR^{8'}$ nebo $-O-(CH_2)_b-NR^9R^{10}$,

příčemž

R^6 , R^7 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^8 a $R^{8'}$ jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy a

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 2, 3, 4 nebo 5,

R^2 značí skupinu vzorce $-CO-NR^{11}R^{12}$ nebo $-CO-A-R^{13}$,

příčemž

R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový

atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou nebo arylovou skupinou, arylthioskupinou nebo aryloxyskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samy mohou být substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, které mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^{11} a R^{12} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu tříčlenný až osmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus nebo tento heterocyklus, přerušovaný kyslíkovým atomem nebo zbytkem vzorce $S(O)_d$, $-CO-$ nebo $-NR^{15}$,

přičemž

d značí číslo 0 , 1 nebo 2 a

R¹⁵ značí vodíkový atom nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí cyklický, nasycený nebo nenasyčený, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný hydroxyskupinou, atomem halogenu nebo arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík nebo kyslík, přičemž tyto cykleny mohou být samy substituovány až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo značí uvedený heterocyklus, substituovaný

přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou nebo alkylthioskupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom a

R¹³ značí vodíkový atom, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž tyto cykleny mohou být až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo

cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 10 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušovaný až třikrát stejně nebo různě atomem kyslíku nebo skupinou -CO- , -CO-NH- , -O-CO- , -CO-O- , -NH-CO- , -SO₂-NH- , -NH-SO₂- , -S(O)_e- nebo -NR¹⁶ ,

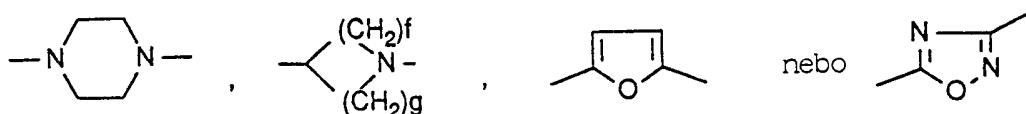
přičemž

e má význam uvedený výše pro d a je s ním

stejně nebo různé a

R^{16} má význam uvedený výše pro substituent
 R^{15} a je s ním stejný nebo různý

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přeru-
 šený až třikrát stejně nebo různě aryldenovou
 skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo hete-
 rocyklickým zbytkem vzorce



příčemž

f a g jsou stejné nebo různé a značí číslo 1
 nebo 2 ,

a příčemž mohou být uvedené arylideny samy
 substituovány atomem halogenu, kyanoskupinou
 nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxy-
 lovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenal-
 koxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkyl-
 thio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
 nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substi-
 tuovaný až třikrát stejně nebo různě cykloalky-
 lovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, ato-
 mem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hy-
 droxyskupinou, skupinou $-O-NO_2$, přímou nebo
 rozvětvenou alkylthio, alkoxylovou nebo acyloxy-
 lovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy,
 aryloxyskupinou, arylovou skupinou nebo aryl-
 thioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy
 nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo
 nenasyčeným heterocyklem s až třemi heteroatomy,

vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samotné mohou být až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek může být substituován skupinou $-\text{CO}_2\text{-R}^{17}$, $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NH-SO}_2\text{-X}$ a/nebo $-\text{NR}^{22}\text{-CO}_2\text{R}^{23}$,

přičemž

R^{17} má význam uvedený výše pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý,

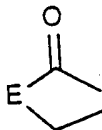
R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} a R^{23} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé a

X značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou

R^3 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu,

nebo

R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



přičemž

E značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu
-CH₂- a

R⁵ značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 12 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušený až dvakrát stejně nebo různě kyslíkovým atomem nebo atomem síry,
nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný až třikrát stejně nebo různě cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou acyloxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, nebo arylovou skupinou, aryloxyskupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným, případně kondensovaným heterocyklem s až 5 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být až třikrát substituované stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, trifluormethyllovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou nebo skupinou vzorce -NR²⁴R²⁵,
přičemž

R²⁴ a R²⁵ mají význam uvedený výše pro substituenty
R¹¹ a R¹² a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný skupinou vzorce -CO₂R²⁶, -CO-NR²⁷R²⁸, -NR²⁹R³⁰, -NR³¹-CO₂R³² nebo -NR³³-SO₂R³⁴,

přičemž

R^{26} má význam uvedený u substituentu R^{15} a je s ním stejný nebo různý a

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} a R^{34} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo

R^5 značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 4 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, aminoskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo nonoalkylaminoskupinou nebo dyalkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $D-R^{35}$

příčemž

D značí skupinu $-CO$ nebo $-S(O)_h$ nebo kyslíkový atom,

příčemž

h značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{35} značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tyto skupiny, substituované až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, aminoskupi-

nou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^{35} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem halogenu, arylovou skupinou, aryloxyskupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samotné mohou být substituované atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou, nitroskupinou nebo methylthioskupinou, nebo skupinou vzorce $-NR^{36}R^{37}$,

přičemž

R^{36} a R^{37} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

a jejich soli,

s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylo-

vou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem.

Uvedené fyziologicky neškodné soli mohou být soli sloučenin podle předloženého vynálezu s anorganickými nebo organickými kyselinami. Výhodné jsou soli s anorganickými kyselinami, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná nebo kyselina sírová, nebo s organickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami, jako je například kyselina octová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina benzoová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina fenylsulfonová, kyselina toluensulfonová nebo kyselina naftalendisulfonová.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu existují ve stereoisomerních formách, které se chovají buď jako obraz a zrcadlový obraz (enantiomery), nebo ne jako obraz a zrcadlový obraz (diastereomery). Předložený vynález se týká jak antipodů, tak také racemických forem a směsí diastereomerů. Racemické formy se dají stejně jako diastereomery pomocí známých způsobů rozdělit na stereoisomerně jednotné součásti (viz E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I

ve kterém

R^1 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, aminoskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo přímou nebo

rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, nebo tuto alkylovou skupinu, substituovanou hydroxyskupinou nebo skupinou vzorce $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^8$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_a-\text{OR}^{8'}$ nebo $-\text{O}-(\text{CH}_2)_b-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
příčemž

R^6 , R^7 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^8 a $\text{R}^{8'}$ jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 2, 3, 4 nebo 5,

R^2 značí skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ nebo $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^{13}$,
příčemž

R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, hydroxyskupinou nebo fenylovou nebo pyridylovou skupinou, přičemž cykleny samy mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, nebo alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou, skupinou se vždy až 2 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou, nebo značí fenylovou nebo pyridylovou skupinu, nebo tyto skupiny substituované atomem fluoru nebo chloru nebo alkylovou, alkoxylovou, alkylthio nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 2 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou sku-

pinou nebo trifluormethoxyskupinou

nebo

R^{11} a R^{12} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu tříčlenný až osmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus nebo tento heterocyklus, přerušený kyslíkovým atomem nebo zbytkem vzorce $S(O)_d$, $-CO-$ nebo $-NR^{15}$,

příčemž

d značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{15} značí vodíkový atom nebo fenylovou skupinu nebo tuto fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou, nebo značí cyklický, nasycený nebo nenasyčený, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 4 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, fenylovou skupinou nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík nebo kyslík, přičemž tyto cykleny mohou být samy substituovány atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou,

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom a

R^{13} značí vodíkový atom, fenylovou nebo pyridylovou

skupinu nebo tyto skupiny substituované atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou nebo

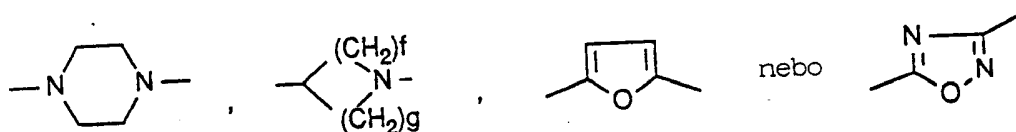
cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný až dvakrát stejně nebo různě atomem kyslíku nebo skupinou $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_e-$ nebo $-\text{NR}^{16}$,

příčemž

e má význam uvedený výše pro d a je s ním stejné nebo různé a

R^{16} má význam uvedený výše pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušný až dvakrát arylidenovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo heterocyklickým zbytkem vzorce



příčemž

f a g jsou stejné nebo různé a značí číslo 1 nebo 2 ,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný až dvakrát stejně nebo různě cyklopropy-

lovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, skupinou -O-NO₂ , přímou nebo rozvětvenou alkylthio, alkoxylovou nebo acyloxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou, fenylloxyskupinou nebo fenylthioskupinou nebo pyridylovou skupinou, přičemž tyto cykleny samotné mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, kyanoskupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou,

nebo tento uhlovodíkový zbytek může být substituován skupinou -CO₂-R¹⁷ , -CONR¹⁸R¹⁹ , -NR²⁰R²¹ , -NH-SO₂-X a/nebo -NR²²-CO₂R²³ ,

přičemž

R¹⁷ má význam uvedený výše pro substituent R¹⁵ a je s ním stejný nebo různý a

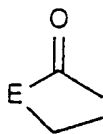
R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²² a R²³ mají význam uvedený výše pro substituenty R¹¹ a R¹² a jsou s nimi stejné nebo různé a

X značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou

R³ značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu,

nebo

R³ a R⁴ tvoří společně zbytek vzorce



příčemž

E značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu
-CH₂- a

R⁵ značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 10 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry,
nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný až dvakrát stejně nebo různě cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru, chloru nebo bromu, acyloxyskupinou s až 2 uhlíkovými atomy, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, nebo fenylovou skupinou, fenyloxyskupinou nebo fenylthioskupinou, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být samy až dvakrát substituované stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, methoxylovou skupinou, ethoxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou nebo skupinou vzorce -NR²⁴R²⁵ ,

příčemž

R²⁴ a R²⁵ mají význam uvedený výše pro substituenty
R¹¹ a R¹² a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný skupinou vzorce $-\text{CO}_2\text{R}^{26}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{31}-\text{CO}_2\text{R}^{32}$ nebo $-\text{NR}^{33}-\text{SO}_2\text{R}^{34}$,

příčemž

R^{26} má význam uvedený u substituentu R^{15} a je s ním stejný nebo různý a

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} a R^{34} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo

R^5 značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 4 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 2 uhlíkovými atomy nebo nonoalkylaminoskupinou nebo dyalkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $\text{D}-\text{R}^{35}$

příčemž

D značí skupinu $-\text{CO}$ nebo $-\text{S}(\text{O})_h$ nebo kyslíkový atom,

příčemž

h značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{35} značí fenylovou skupinu nebo pětičlenný až sed-

mičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tyto skupiny, substituované až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, aminoskupinou nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^{35} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenylthioskupinou, nebo skupinou vzorce $-NR^{36}R^{37}$,

příčemž

R^{36} a R^{37} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

a jejich soli,

s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylovou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I

ve kterém

R^1 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^2 značí skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ nebo $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^{13}$,
příčemž

R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy,
nebo značí fenylovou skupinu, nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chlo-ru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

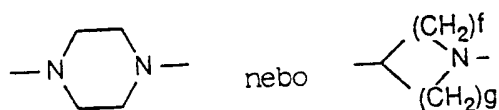
A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom a

R^{13} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný atomem kyslíku nebo síry nebo skupinou $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ nebo $-\text{NR}^{16}$,

příčemž

R^{16} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušný heterocyklickým zbytkem vzorce



příčemž

f a g jsou stejné nebo různé a značí číslo 1
nebo 2 ,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, nitroskupinou, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou, fenylthioskupinou nebo pyridylovou skupinou, přičemž tyto skupiny samotné mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou,

nebo tento uhlovodíkový zbytek může být substituován skupinou $-\text{CO}_2\text{—R}^{17}$, $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NH—SO}_2\text{—X}$ a/nebo $-\text{NR}^{22}\text{—CO}_2\text{R}^{23}$,

příčemž

R^{20} a R^{21} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, nebo pyridylovou nebo fenylovou skupinou, které samy mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

nebo

dále značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou

nebo

R^{20} a R^{21} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu pětičlenný až šestičlenný, nasyčený nebo nenasycený heterocyklus, který může obsahovat až dva další heteroatomy, vybrané ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík a který může být také substituován přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinou nebo fenylovou skupinou,

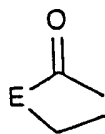
X značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou a

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} a R^{23} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, uvedenou alkylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru, chloru nebo bromu,

R^3 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu,

nebo

R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



příčemž

E značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu
-CH₂- a

R⁵ značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, kyanoskupinou, nitroskupinou, hydroxyskupinou, nebo fenylovou skupinou, fenyl-oxyskupinou nebo fenylthioskupinou, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 2 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být samy až dvakrát substituované stejně nebo různě atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo skupinou vzorce -NR²⁴R²⁵ ,

příčemž

R²⁴ a R²⁵ mají význam uvedený výše pro substituenty R¹¹ a R¹² a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný skupinou vzorce -CO₂R²⁶ , -CO-NR²⁷R²⁸ , -NR²⁹R³⁰ , -NR³¹-CO₂R³² nebo -NR³³-SO₂R³⁴ ,

příčemž

R^{26} značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} a R^{34} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo

R^5 značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 2 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou nebo trifluormethylovou skupinou,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $D-R^{35}$

příčemž

D značí skupinu $-CO$ nebo $-S(O)_h$ nebo kyslíkový atom,

příčemž

h značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{35} značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru, chloru nebo bromu, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou, aminoskupinou nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^{35} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo

rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušený kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru nebo fenylovou skupinou, nebo skupinou vzorce $-NR^{36}R^{37}$,

příčemž

R^{36} a R^{37} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

a jejich soli,

s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylovou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem.

Zcela obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I

ve kterém

R^1 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo aminoskupinu,

R^4 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo aminoskupinu,

R^2 značí skupinu vzorce $-CO-NR^{11}R^{12}$ nebo $-CO-A-R^{13}$,

příčemž

R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímoý, rozvětvený nebo cyklický,

nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek
s až 6 uhlíkovými atomy,

A značí kyslíkový atom a

R¹³ značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo
rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíko-
vý zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento
uhlovodíkový zbytek, přerušný atomem kyslíku
nebo síry nebo skupinou -O-CO- , -CO-O- nebo
-NR¹⁶ ,

příčemž

R¹⁶ značí vodíkový atom nebo methylovou sku-
pinu

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substi-
tuovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou
skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohe-
xylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru,
nitroskupinou, hydroxyskupinou, kyanoskupinou,
skupinou -O-NO₂ nebo fenylovou skupinou,
fenoxyskupinou, fenylothioskupinou nebo pyridylo-
vou skupinou, přičemž tyto skupiny samotné mohou
být substituované atomem fluoru nebo chloru,
methylovou skupinou, methoxyskupinou, methyl-
thioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo
trifluormethoxyskupinou,

nebo tento uhlovodíkový zbytek může být substi-
tuován skupinou -CO₂-R¹⁷ , -NR²⁰R²¹ a/nebo
-NH-SO₂-X ,

příčemž

R¹⁷ značí vodíkový atom, methylovou skupinu
nebo ethylovou skupinu,

R^{20} a R^{21} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 5 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný fenylovou skupinou, která sama může být substituovaná atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

nebo

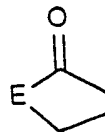
R^{20} a R^{21} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu piperidinový nebo piperazinový kruh, přičemž tyto kruhy mohou být substituované methylovou skupinou, ethylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo fenylovou skupinou a

X značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou,

R^3 značí kyanoskupinu nebo nitroskupinu,

nebo

R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



přičemž

E značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-CH_2-$ a

R^5 značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný

kyslíkovým atomem nebo atomem síry,

nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný
cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou,
cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou,
atomem fluoru nebo chloru, kyanoskupinou, hydroxy-
skupinou, nebo fenylovou skupinou, fenyloxyskupinou
nebo fenylthioskupinou, nebo pětičlenným až sedmi-
členným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až
2 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru,
dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být samy
substituované atomem fluoru nebo chloru, methylovou
skupinou, methoxylovou skupinou, trifluormethylovou
skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo skupinou
vzorce $-NR^{24}R^{25}$,

přičemž

R^{24} a R^{25} značí vodíkový atom, fenylovou skupinu,
benzylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou
alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný
skupinou vzorce $-NR^{29}R^{30}$,

přičemž

R^{29} a R^{30} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový
atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo roz-
větvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými
atomy, nebo tuto alkylovou skupinu, substituo-
vanou fenylovou skupinou,

nebo

R^5 značí pětičlenný až šestičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 2 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný atomem fluoru nebo chloru,

methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou nebo trifluormethylovou skupinou,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $D-R^{35}$

příčemž

D značí kyslíkový atom nebo atom síry a

R^{35} značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou, aminoskupinou nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^{35} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru nebo fenylovou skupinou,

a jejich soli,

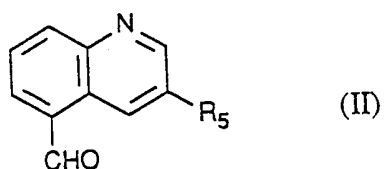
s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylovou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem.

Předmětem předloženého vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se

v případě, že R^3 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo

formylovou skupinu,

[A] nechjí reagovat sloučeniny obecného vzorce II



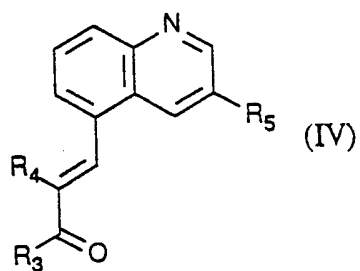
ve kterém má R^5 výše uvedený význam,

nejprve s acylsloučeninami obecného vzorce III



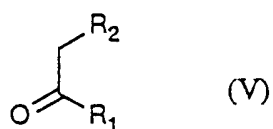
ve kterém mají R^3 a R^4 výše uvedený význam,

popřípadě za izolace ylidenových sloučenin obecného vzorce IV



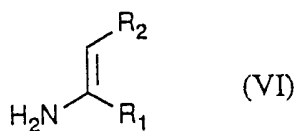
ve kterém mají R^4 , R^3 a R^5 výše uvedený význam,

a tyto se potom nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce V



ve kterém mají R^1 a R^2 výše uvedený význam,

a s reaktivní amoniovou sloučeninou, například s octanem amonným, nebo přímo s enaminovou sloučeninou obecného vzorce VI

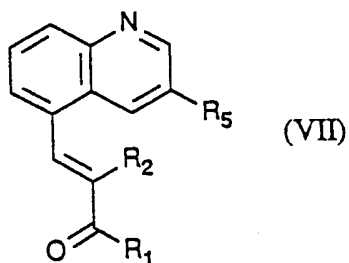


ve kterém mají R^1 a R^2 výše uvedený význam,

v inertních rozpouštědlech,

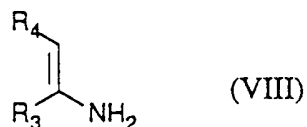
nebo se

[B] nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II nejprve se sloučeninou obecného vzorce V, popřípadě za izolace ylidenových sloučenin obecného vzorce VII



ve kterém mají R^1 , R^2 a R^5 výše uvedený význam,

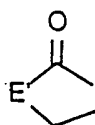
a potom se produkt nechá reagovat buď se sloučeninami obecného vzorce III za přítomnosti amoniových sloučenin, nebo přímo se sloučeninami obecného vzorce VIII



ve kterém mají R^3 a R^4 výše uvedený význam,

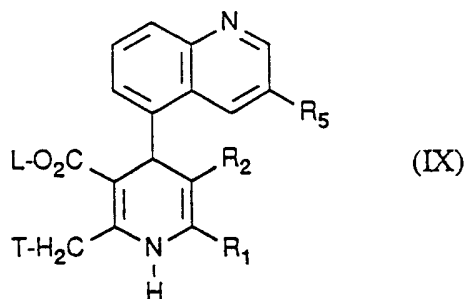
nebo se

[C] v případě, že R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



ve kterém značí E' kyslíkový atom nebo atom síry,

tak se nejprve připraví postupem podle odstavce [A] a [B] sloučeniny obecného vzorce IX



ve kterém mají R^1 , R^2 a R^5 výše uvedený význam,

L značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

T značí acyloxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo acylthioskupinu,

a potom se provede basické nebo kyselé uzavření kruhu pomocí známých metod,

nebo se

[D] v případě, že E značí skupinu $-\text{CH}_2-$,

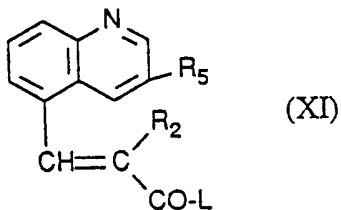
nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II nejprve s acylsloučeninami obecného vzorce X



ve kterém má R^2 výše uvedený význam a

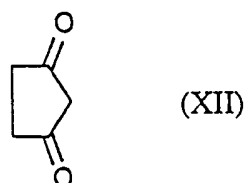
L má význam uvedený pro substituent R^1 , přičemž v případě hydroxylové a/nebo aminové funkce se tyto používají ve chráněné formě,

popřípadě za izolace ylidenových sloučenin obecného vzorce XI

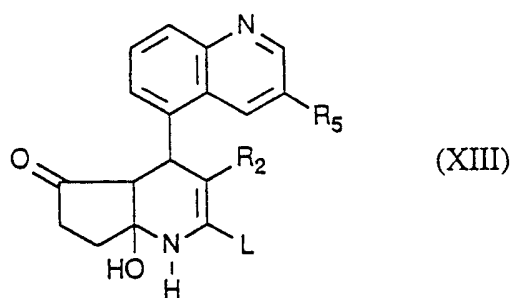


ve kterém mají R^2 , R^5 a L výše uvedený význam,

potom se sloučeninou vzorce XII



a s reaktivní amoniou sloučeninou, například s octanem amonným, popřípadě za izolace meziproductů obecného vzorce XIII

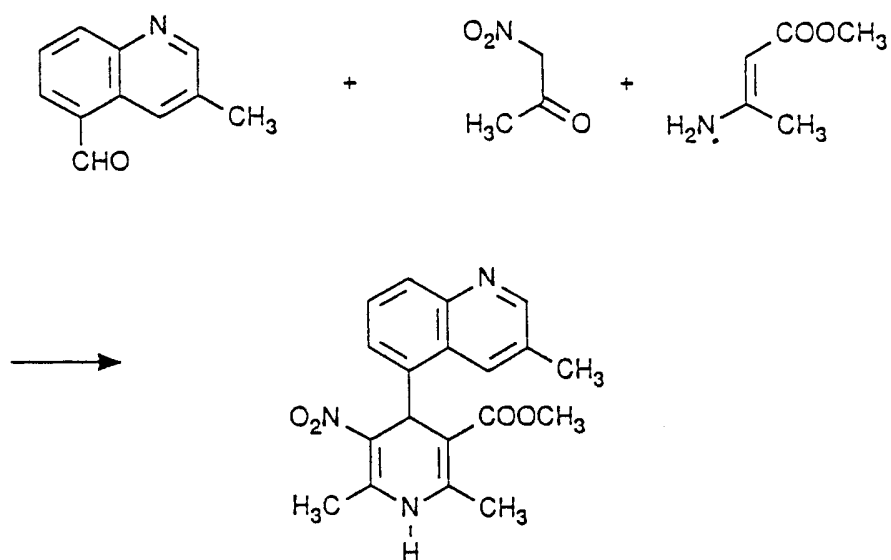


ve kterém mají R^2 , R^3 a L výše uvedený význam,

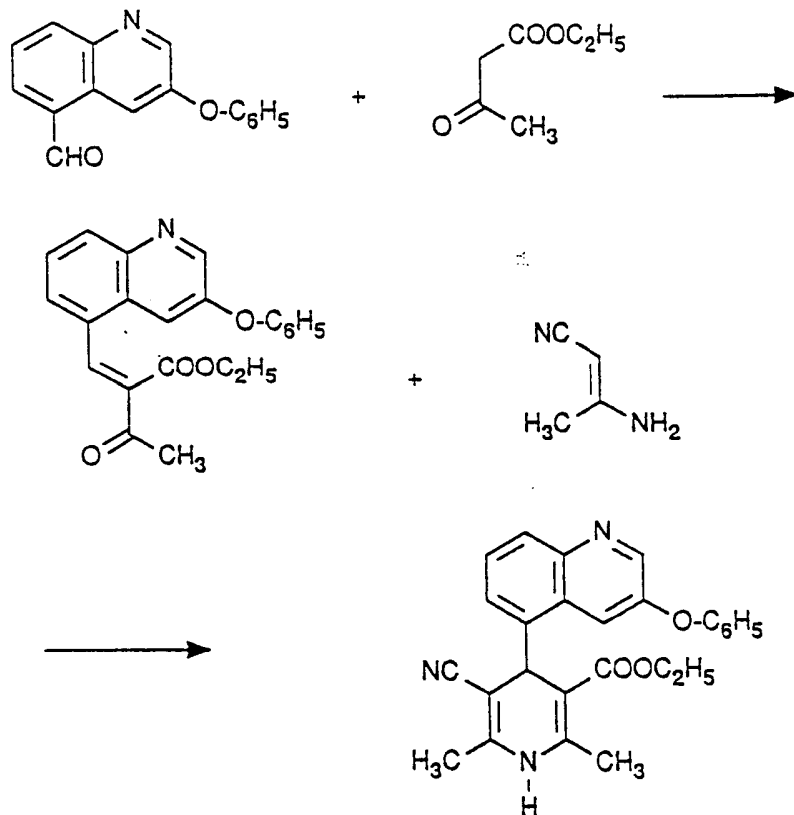
v inertních rozpouštědlech a potom se v posledním kroku odloučí voda, popřípadě za přítomnosti pomocného prostředku.

Způsob podle předloženého vynálezu je možno příkladně znázornit pomocí následujícího reakčního schema :

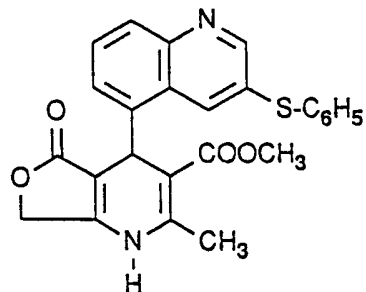
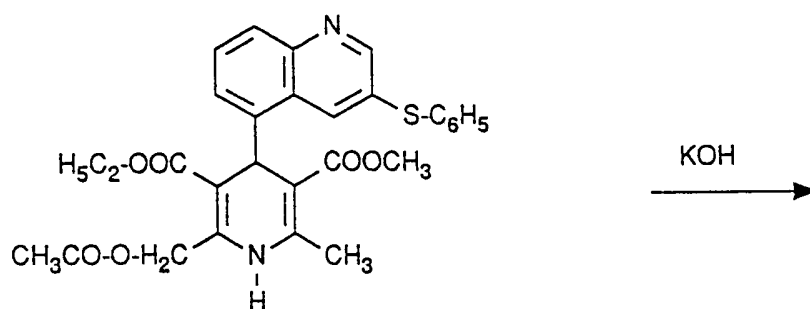
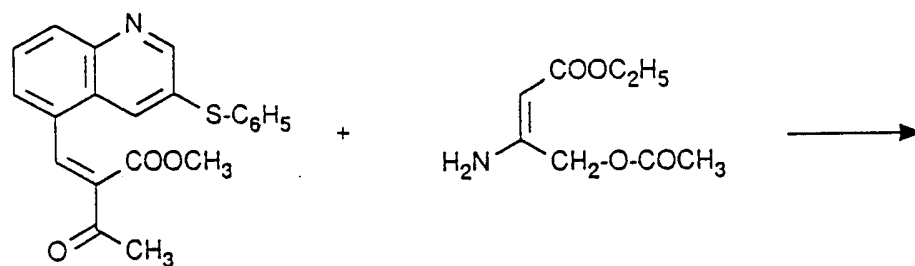
[A]



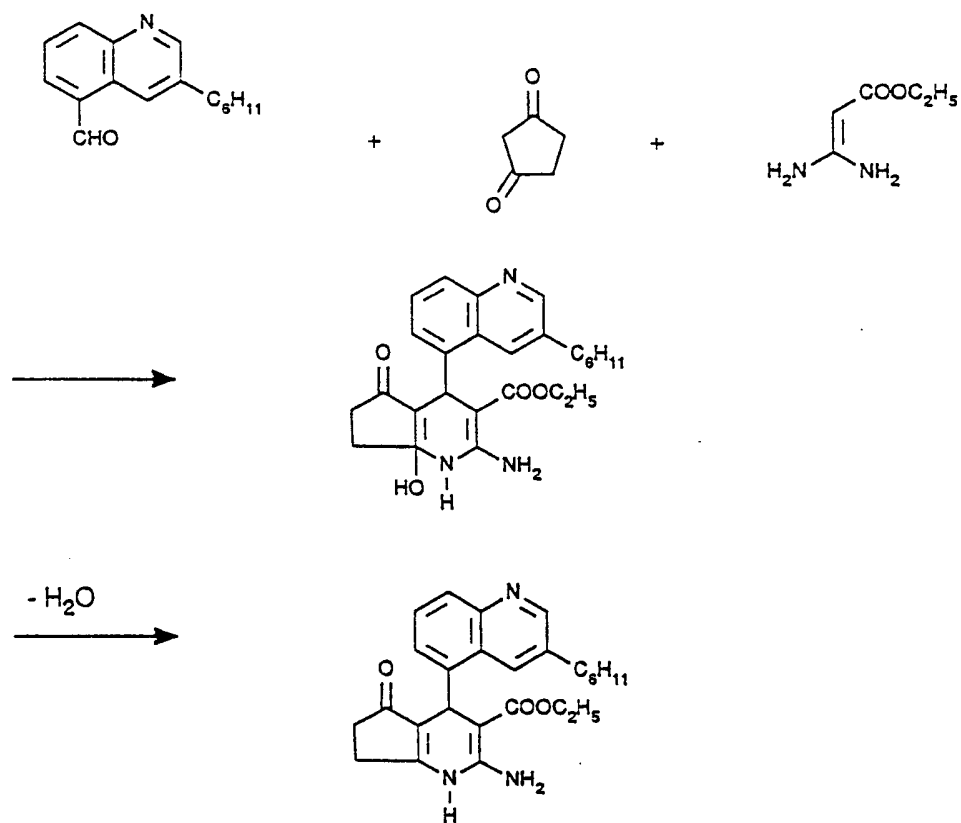
[B]



[C]



[D]



Jako rozpouštědla jsou pro uvedené postupy vhodná všechna inertní organická rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění. K těmto patří výhodně alkoholy, jako je například methylalkohol, ethylalkohol, propylalkohol nebo isopropylalkohol, ethery, jako je například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, glykoldimethylether nebo diethylen glykoldimethylether, a dále kyselina octová, amidy, jako je dimethylformamid, acetonitril, triamid kyseliny hexamethylfosforečné, halogenované uhlovodíky, jako je například methylenchlorid nebo tetrachlormethan, nebo uhlovodíky, jako je například benzen nebo toluen. Rovněž tak je možno použít směsí uvedených rozpouštědel.

Jako výhodné je možno v závislosti na odpovídající variantě postupu [A], [B], [C] a [D] uvést methylalkohol, isopropylalkohol, ethylalkohol, n-propylalkohol, acetonitril a tetrahydrofuran.

Reakční teploty se mohou pohybovat v širokém rozmezí. Všeobecně se pracuje v rozmezí 10 až 150 °C, výhodně 20 až 100 °C, obzvláště při teplotě varu odpovídajícího rozpouštědla.

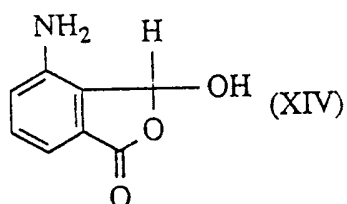
Uvedené postupy se mohou provádět za normálního tlaku, je však možno pracovat za tlaku zvýšeného nebo sníženého, například v rozmezí 0,05 až 0,3 MPa. Výhodně se pracuje za normálního tlaku.

Jako chirální esterové zbytky jsou vhodné všechny estery enantiomerně čistých alkoholů, jako je například 2-butylalkohol, 1-fenylethylalkohol, kyselina mléčná, estery kyseliny mléčné, kyselina mandlová, estery kyseliny mandlové, 2-aminoalkoholy, deriváty cukrů, deriváty hydroxyami-

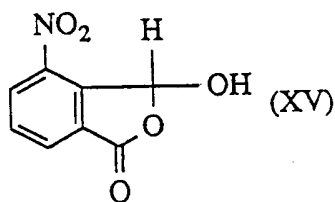
nokyselin a mnoho dalších enantiomerně čistých alkoholů.

Dělení diastereomerů se provádí všeobecně buď frakcionovanou krystalisací, sloupcovou chromatografií nebo dělením podle Craiga. Který ze způsobů je optimální, se musí rozlišit případ od případu, přičemž mnohdy je účelné využít kombinací jednotlivých způsobů. Obzvláště výhodné je dělení krystalisací nebo dělení podle Craiga, popřípadě kombinace obou postupů.

Sloučeniny obecného vzorce II jsou nové a mohou se pomocí známých metod výhodně vyrobit tak, že se 4-amino-3-hydroxyftalid vzorce XIV



buď po izolaci nebo přímo in situ po hydrogenaci 4-nitro-3-hydroxyftalidu vzorce XV

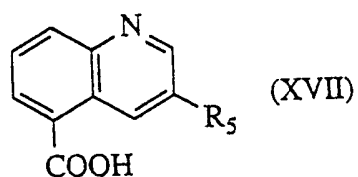


cyklisuje pomocí sloučenin obecného vzorce XVI

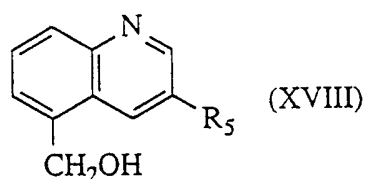


ve kterém má R^5 výše uvedený význam,

na sloučeninu obecného vzorce XVII



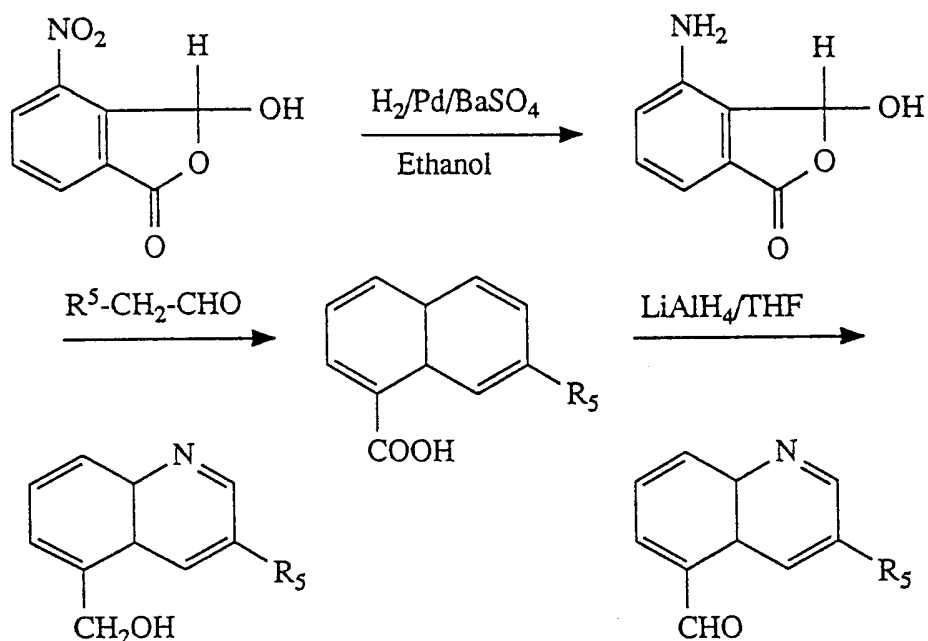
tato se potom převede běžnými redukčními činidly, jako je například lithiualuminiumhydrid nebo přes směsný anhydrid s natriumborhydridem na alkohol obecného vzorce XVIII



a tento se potom buď po izolaci nebo přímo in situ oxiduje pomocí oxidačních činidel, jako je například oxid manganitý, na sloučeninu obecného vzorce II ,

přičemž R^5 má vždy výše uvedený význam.

Uvedený způsob je možno znázornit pomocí následujícího reakčního schema :



Acylsloučeniny obecného vzorce III a X jsou známe nebo se mohou pomocí známých metod vyrobit.

Sloučeniny obecných vzorců V, VI, VIII a XII jsou známe.

Ylidenové sloučeniny vzorců IV, VII a XI jsou nové, mohou se ale pomocí obvyklých metod vyrobit.

Sloučeniny obecného vzorce IX jsou nové, mohou se ale pomocí známých metod vyrobit tak, že se například nechají reagovat benzyldenové sloučeniny obecného vzorce IV s estery kyseliny chloroctové a amoniiovými sloučeninami.

Sloučeniny obecného vzorce XIII jsou nové a mohou se vyrobit výše popsáním způsobem.

Předcházející způsoby výroby jsou uváděny pouze pro ozřejnění, výroba sloučeniny vzorce I není omezena pouze na tyto postupy. Stejným způsobem je použitelná každá modifikace těchto postupů pro výrobu sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují nepředpokladatelné cenné spektrum farmakologických účinků. Ovlivňují kontrakční sílu srdce a tonus hladkého svalstva a obzvláště vykazují pozitivní inotropní účinky.

Uvedené sloučeniny se tedy mohou použít v léčivech pro ovlivnění patologicky změněného krevního tlaku, jako koronární terapeutika a pro ošetření srdeční insuficience. Kromě toho se mohou použít k ošetření poruch srdečního rytmu, pro snížení hladiny cukru v krvi, pro odstranění otoků sliznic a pro ovlivnění hospodaření se solemi a kapalinami.

Účinky na srdce a cévy byly zjišťovány na izolovaných perfundovaných srdcích morčat. K tomu se použijí srdce morčat o hmotnosti 250 až 350 g. Zvířata se usmrtí ranou do hlavy, otevře se thorax a do vypreparované aorty se zavede kovová kanyla. Srdce s plícemi se oddělí z thoraxu a přes aortovou kanylu se při probíhající perfusi napojí na perfusní aparaturu. Plíce se oddělí na plicních stopkách. Jako perfusní medium slouží Krebs-Henseleitův roztok (1) (118,5 mmol/l chlorid sodný, 4,75 mmol/l chlorid draselný, 1,19 mmol/l dihydrogenfosforečnan draselný, 1,19 mmol/l síran hořečnatý, 25 mmol/l hydrogenuhličitan sodný, 0,013 mmol/l Na₂EDTA), jehož obsah chloridu vápenatého činí 1,2

mmol/l . Jako substrát poskytující energii se přidává 10 mmol/l glukosy. Před perfusí se roztok filtrací zbaví částic. Tento roztok se sytí karbogenem (95 % O_2 , 5 % CO_2) pro zachování hodnoty pH 7,4 . Srdce se perfundují konstantním tokem (10 ml/min) při teplotě 32 °C pomocí rotační válečkové pumpy.

Pro měření srdeční funkce se latexový balón, naplněný kapalinou, který je přes sloupec kapaliny spojený s tlakovým snímačem, zavede přes levou předsíň do levé komory a registrují se isovolumetrické kontrakce na rychlozapisovači. Perfusní tlak se registruje pomocí tlakového snímače, který je před srdcem ve spojení s perfusním systémem. Za těchto podmínek ukazuje pokles perfusního tlaku koronární dilataci, přírůstek, popřípadě úbytek levé ventrikulární kontrakční amplitudy a pokles, popřípadě vzestup kontraktility srdce. Sloučeniny podle předloženého vynálezu se aplikují do perfusního systému ve vhodných zředěních krátce před izolováním srdci.

Nové účinné látky se mohou pomocí známých způsobů převést na běžné přípravky, jako jsou tablety, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulze, suspence a roztoky, za použití inertních, netoxických a farmaceuticky vhodných nosičů nebo rozpouštědel. Při tom má být terapeuticky účinná látka přítomna vždy v koncentraci v rozmezí asi 0,5 až 90 % hmotnostních celkové směsi, tedy v množství, které je postačující k dosažení požadovaného účinku.

Přípravky se mohou například vyrobit smísením účinné látky s rozpouštědly a/nebo nosnými látkami, popřípadě za použití emulgačních a/nebo dispergačních činidel, přičemž například při použití vody jako zředovacího činidla se mo-

hou použít také organická rozpouštědla jako pomocní rozpouštědla.

Aplikace se provádí běžnými způsoby, výhodně orálně nebo parenterálně, obzvláště však perlinguálně nebo intravenosně.

Všeobecně se ukázalo jako výhodné podávat pro dosažení odpovídajících výsledků uvedené látky při intravenosní aplikaci v množství asi 0,001 až 1 mg/kg, výhodně asi 0,01 až 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti a při orální aplikaci činí dávkování asi 0,01 až 20 mg/kg, výhodně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

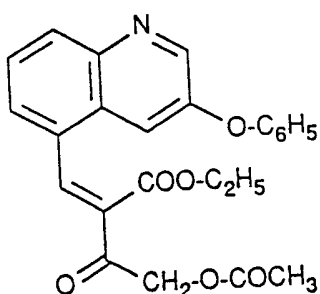
Přesto může být případně potřebné od výše uváděných množství upustit, a sice v závislosti na tělesné hmotnosti, popřípadě na typu aplikace, ale také na individuální snášenlivosti vůči medikamentu, popřípadě na druhu a typu přípravku a na okamžiku, popřípadě intervalu, při kterém aplikace probíhá. Tak může být v jednotlivých případech postačující, když se bude vycházet z menších množství, než jsou výše uvedené minimální dávky, zatímco v jiných případech se budou muset uvedené horní hranice překročit. V případě aplikace většího množství je možno doporučit tuto dávku rozdělit na větší počet jednotlivých dávek během dne.

Příklady provedení vynálezu

Výchozí sloučeniny

P ř í k l a d I

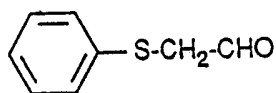
Ethylester kyseliny 4-acetoxy-2-(3-fenoxy-chinolin-5-yliden)-3-oxo-máselné



2,49 g (10 mmol) 3-fenoxychinolin-5-aldehydu se ve 30 ml dichlormethanu zahřívá k varu pod zpětným chladičem na odlučovači vody se 2,07 g (11 mmol) ethylesteru kyseliny 4-acetoxyoctové, 0,05 ml kyseliny octové a 0,1 ml piperidinu přes noc. Reakční směs se potom ochladí, dvakrát se promyje vodou a zahustí se. Získá se takto 4,2 g produktu ve formě žlutavé olejovité kapaliny.

P ř í k l a d II

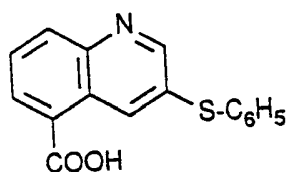
Fenylthioacetaldehyd



23 g (1 mol) sodíku se rozpustí ve 400 ml ethylalkoholu. Po ochlazení se přidá 110 g (1 mol) thiofenolu a do této směsi se přikape 197 g (1 mol) bromacetaldehyddiethylacetalu. Reakční směs se zahřívá po dobu 24 hodin k varu pod zpětným chladičem, potom se ochladí a odsaje se od vysrážené soli. Dále se zahustí, zbytek po odpaření se smísí s vodou a třikrát se extrahuje diethyletherem. Spojené etherové fáze se promyjí 1 N hydroxidem sodným a vodou, vysuší se a zahustí. Získaný zbytek po odpaření se rozpustí v 1,2 l tetrahydrofuranu, smísí se s jedním litrem zředěné kyseliny chlorovodíkové a tato směs se zahřívá po dobu 3 hodin k varu pod zpětným chladičem. Potom se reakční směs ochladí a třikrát se extrahuje diethyletherem. Spojené etherové fáze se promyjí vodou, roztokem hydrogenuhličitanu sodného a znovu vodou, vysuší se a zahustí. Získá se takto 150 g surové olejovité kapaliny, která se bez dalšího čištění nechá dále reagovat.

P ř í k l a d III

Kyselina 3-fenylthio-chinolin-5-karboxylová

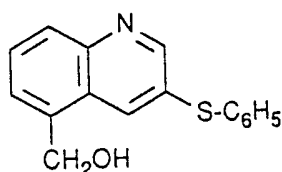


100 g (0,512 mol) 3-hydroxy-4-nitro-ftalidu se hydrogenuje v 500 ml ethylalkoholu po přidavku 10 g palladia na síranu barnatém při 0,35 MPa, přičemž teplota smí stoupnout na 50 °C. Směs se za horka odsaje. Do získaného filtrátu se přidá 75 g (0,5 mol) sloučeniny z pří-

kladu II a reakční směs se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Vypadlý produkt se po ochlazení odsaje a promyje se ethylalkoholem. Získá se takto 35 g prakticky bezbarvé sloučeniny o teplotě tání 287 - 289 °C .

P ř í k l a d IV

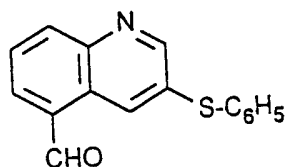
5-hydroxymethyl-3-fenylthio-chinolin



28,1 g (0,1 mol) sloučeniny z příkladu III se rozpustí v 800 ml vysušeného tetrahydrofuranu a při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C se po kapkách smísí se 200 ml jednomolárního roztoku lithiualuminiumhydridu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá po dobu 3 hodin při teplotě místnosti. Za chlazení ledem se potom postupně přikape 8 ml vody a 24 ml zředěného roztoku hydroxidu draselného, načež se tato směs míchá po dobu jedné hodiny. Potom se odsaje přes celite a promyje se tetrahydrofuranem. Po zahuštění filtrátu se získá 27 g produktu, který se bez čištění nechá dále reagovat.

P ř í k l a d V

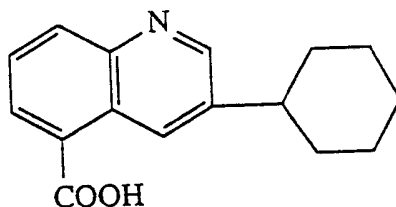
3-fenylthio-chinolin-5-aldehyd



27 g sloučeniny z příkladu IV se rozpustí ve směsi 500 ml dimethoxyethanu a 500 ml dichlormethanu a tento roztok se smísí se 165 g oxidu manganičitého. Reakční směs se míchá po dobu 2 hodin při teplotě místnosti, odsaje se přes celite a promyje se dichlormethanem. Po zahuštění se získaný zbytek po odpaření čistí pomocí mžikové chromatografie za použití směsi toluenu a ethylesteru kyseliny octové. Získá se takto 13,7 g prakticky bezbarvých krystalů o teplotě tání 46 - 47 °C .

P ř í k l a d VI

Kyselina 3-cyklohexyl-chinolin-5-karboxylová

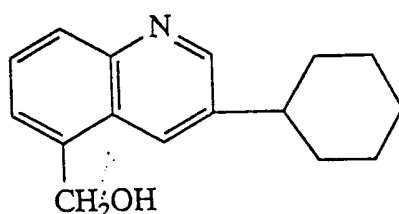


Směs 50 g 4-nitro-3-hydroxyftalidu ve 200 ml isopropylalkoholu se hydrogenuje při 0,35 MPa za použití 5 g palladia na síranu barnatém, přičemž teplota stoupne na 55 °C . Po ukončení hydrogenace (asi 30 minut) se katalysátor za horka odsaje. Získaný filtrát se smísí se 33 g (260 mmol) cyklohexylacetaldehydu a po přidavku katalytického množství ethylátu sodného se reakční směs zahřívá po

dobu 20 hodin k varu pod zpětným chladičem. Vypadlé krystaly se po ochlazení odsají a promyjí se isopropylalkoholem. Získá se takto 15 g prakticky bezbarvého produktu s teplotou tání přes 280 °C .

P ř í k l a d VII

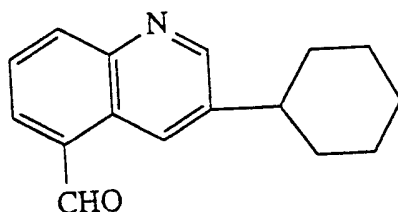
3-cyklohexyl-5-hydroxymethyl-chinolin



33,6 g (131,7 mmol) sloučeniny z příkladu VII se rozpustí ve 320 ml dimethoxyethanu a rozmíchá se se 197,6 mmol (27,6 ml) triethylaminu. Po 30 minutách se při teplotě v rozmezí 20 až 30 °C přikape 19,75 ml (197,5 mmol) ethylesteru kyseliny chloruhličité. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti, potom se odsaje od soli a promyje se dimethoxyethanem. Získaný filtrát se zahustí, rozpustí se ve směsi 320 ml ethylalkoholu a 160 ml vody a při teplotě v rozmezí 15 až 18 °C se po kapkách smísí s roztokem 9,25 g natriumborhydridu v 54 ml vody. Reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti, odsaje se od soli a promyje se ethylalkoholem a vodou. Filtrát se zahustí až na jednu třetinu, smísí se s dichlormethanem a vodou a fáze se oddělí. Organická fáze se třikrát promyje vodou, vysuší se a zahustí. Získá se takto 26 g světle hnědé olejovité kapaliny, která se použije bez dalšího čištění.

P ř í k l a d VIII

3-cyklohexyl-chinolin-5-aldehyd

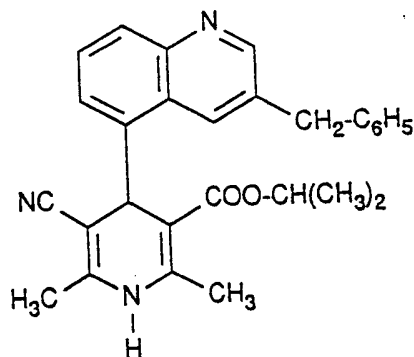


26 g sloučeniny z příkladu VII se ve 260 ml dichlormethanu smísí se 15 g oxidu manganického, načež se reakční směs míchá po dobu jedné hodiny, odsaje se a promyje se dichlormethanem. Získaný filtrát se zahustí. Získá se takto 20 g krystalické sloučeniny, která po překrystalisování z acetonitrilu taje při teplotě 94 - 95 °C .

Výrovní příklady

P ř í k l a d 1

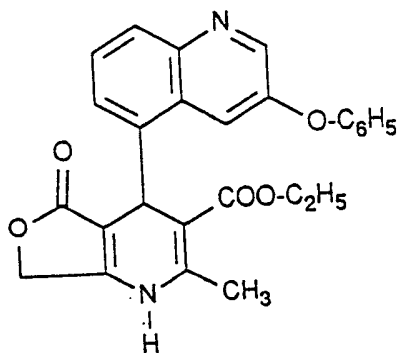
Isopropylester kyseliny 3-kyano-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-benzylchinolin-5-yl)-pyridin-5-karboxylové



1,24 g (5 mmol) 3-benzylchinolin-5-aldehydu se ve 20 ml dichlormethanu smísí s 0,72 g propylesteru kyseliny acetoctové, 0,025 ml kyseliny octové a 0,05 ml piperidinu a reakční směs se zahřívá přes noc k varu. Potom se ochladí, zředí se dichlormethanem, dvakrát se vytřepe s vodou, vysuší se a zahustí. Takto získaný meziprodukt se suspenduje v 15 ml isopropylalkoholu, smísí se s 0,41 g (5 mmol) nitrilu kyseliny 3-aminokrotonové a směs se míchá po dobu 20 hodin při teplotě 80 °C. Potom se zahustí a získaný zbytek se čistí pomocí mžikové chromatografie za použití směsi toluenu a ethylesteru kyseliny octové. Po krystalisaci ze směsi ethylalkoholu a diethyletheru 1 : 1 se získá 1,0 g produktu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 188 - 190 °C.

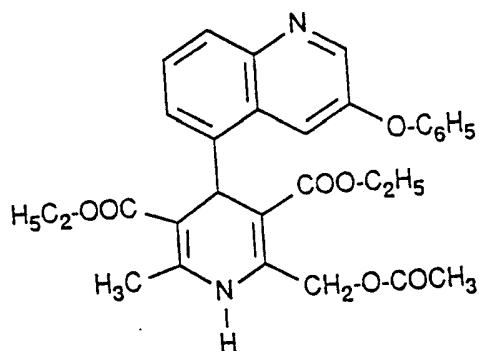
P ř í k l a d 2

Ethylester kyseliny 2-methyl-4-(3-fenoxy-chinolin-5-yl)-5-oxo-1,4,5,7-tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin-3-karboxylové



a) Výroba výchozí sloučeniny

Diethylester kyseliny 2-acetoxy-6-methyl-4-(3-fenoxy-chinolin-5-yl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové



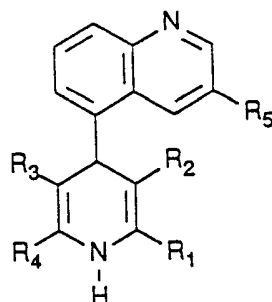
4,2 g (10 mmol) sloučeniny z příkladu I se v 50 ml isopropylalkoholu vaří s 1,4 g (11 mmol) ethylesteru kyseliny 3-aminokrotonové po dobu 20 hodin pod zpětným chladičem, načež se reakční směs zahustí. Získá se takto 5,4 g hnědé olejovité kapaliny.

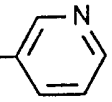
5,4 g sloučeniny z příkladu 2a se rozpustí v 60 ml ethylalkoholu, smísí se s 1,5 g práškovitého hydroxidu draselného a směs se zahřívá po dobu jedné hodiny pod zpětným chladičem. Potom se ochladí, zneutralisuje se 1 N kyselinou chlorovodíkovou a zahustí se. Zbytek po odpaření se vyjme do dichlormethanu, promyje se vodou, vysuší se a zahustí. Po krystalisaci z ethylesteru kyseliny octové se krystaly odsají a promyjí. Získá se takto 1,1 g bezbarvé sloučeniny o teplotě tání 218 - 219 °C .

Analogicky jako je popsáno v příkladě 1 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následujících tabulkách 1, 3, 5, 6 a 7 :

Analogicky jako je popsáno v příkladě 2 se vyrobí sloučeniny, uvedené v následujících tabulkách 2 a 4 .

T a b u l k a 1

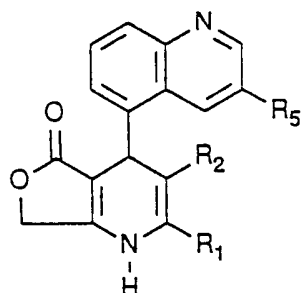


Př.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	t. t. (°C)
3	-CH ₃	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ - 	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	205
4	-NH ₂	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	134-136
5	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	174
6	-CH ₃	-CO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	116
7	-NH ₂	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	165
8	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	193
9	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	pěna
10	-NH ₂	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-O-C ₆ H ₅	188-189
11	-NH ₂	-CO ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-O-C ₆ H ₅	221
12	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-O-C ₆ H ₅	pěna
13	-NH ₂	-CO ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-O-C ₆ H ₅	242
14	-NH ₂	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-O-C ₆ H ₄ -p-Cl	143-144
15	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	-CH ₃	-O-C ₆ H ₄ -p-Cl	196
16	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-O-C ₆ H ₄ -p-Cl	186
17	-NH ₂	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-NO ₂	-CH ₃	-O-C ₆ H ₅	213

T a b u l k a 1 (pokračování)

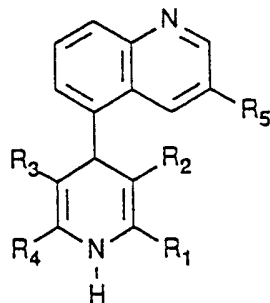
Př.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	t.t./°C/
18	-NH ₂	-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂	-NO ₂	-CH ₃	-O-C ₆ H ₅	172
19	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-NO ₂	-CH ₃	-c-C ₆ H ₁₁	270 /rozk1./
20	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-c-C ₆ H ₁₁	263-265
21	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-c-C ₆ H ₁₁	191
22	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	120-121
23	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	164-166
24	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	-CH ₃	-c-C ₆ H ₁₁	228
25	-NH ₂	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-c-C ₆ H ₁₁	212 /rozk1./
26	-NH ₂	-CO ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	160-161
27	-NH ₂	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	-CH ₃	-c-C ₆ H ₁₁	170
28	-NH ₂	-CO ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-c-C ₆ H ₁₁	238
29	-NH ₂	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	141-142
30	-NH ₂	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	223-224
31	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	172-173
32	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-S-C ₆ H ₅	207-208
33	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-S-C ₆ H ₅	160-162
34	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	149-150
35	-NH ₂	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	217-218
36	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₄ -CN	-CN	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	184-185

Tabulka 2



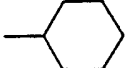
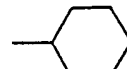
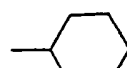
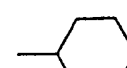
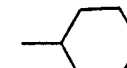
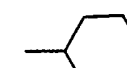
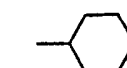
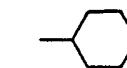
Př.	R ¹	R ²	R ⁵	t.t./°C/
37	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-O-C ₆ H ₅	198
38	-NH ₂	-CO ₂ C ₂ H ₅	-c-C ₆ H ₁₁	192
39	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-c-C ₆ H ₁₁	ab 262 /rozkl./
40	-CH ₃	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-c-C ₆ H ₁₁	ab 150
41	-NH ₂	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-c-C ₆ H ₁₁	ab 192
42	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-S-C ₆ H ₅	278-279
43	-CH ₃	-CO ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	158-160
44	-NH ₂	-CO ₂ CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	170-171
45	-CH ₃	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CH ₂ -C ₆ H ₅	240
46	-CH ₃	-CO-CH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	271
47	-CH ₃	-COO(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-C(CH ₃) ₂	195-196

Tabulka 3

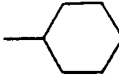
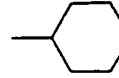
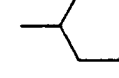
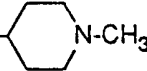
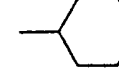
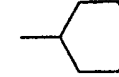
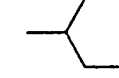
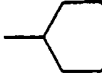
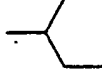
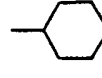
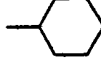


Př.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	t.t./°C/
48	-NH ₂	-COO-CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -	144
49	-CH ₃	-COOCH ₃	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -	128-29°
50	-CH ₃	-COO-(CH ₂) ₂ -	-CN	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	188-89
51	-CH ₃	-COO-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -	-CN	-CH ₃	-	170-71
52	-C ₂ H ₅	-COO-CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-	215-16
53	-NH ₂	-COO-CH ₂ -	-CN	-CH ₃	-	(-)-Enant.
54	-CF ₃	-COOCH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-	218
55	-CH ₃	-COO(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	-CN	-CH ₃	-	219
56	-CH ₃	-COOCH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -	182
57	-NH ₂	-COO-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CN	-CH ₃	-CH ₂ -	191
58	-CF ₃	-COOC ₂ H ₅	-CN	-CH ₃	-	230

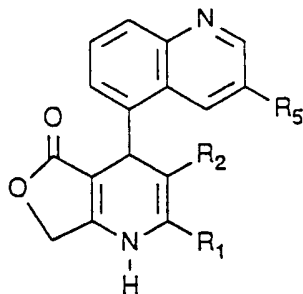
T a b u l k a 3 /pokračování/

Př.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	t.t./°C/
59	-NH ₂	-COOCH ₃	-CN	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	174
60	-NH ₂	-COOCH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	-CN	-CH ₃		217
61	-NH ₂	-COO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CN	-CH ₃		185
62	-NH ₂	-COO-CH(CH ₃)-COOCH ₃	-CN	-CH ₃		191
63	-CH ₃	-COO(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CN	-CH ₃	-CH ₂ - 	209
64	-CH ₃	-CO-NH- 	-CN	-CH ₃		184
65	-CH ₃	-COO-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)- 	-CN	-CH ₃	-C(CH ₃) ₃	172
66	-C ₂ H ₅	-COOC ₂ H ₅	-CN	-CH ₃		220
67	-CH ₃	-COO-CH ₂ -CH ₂ - 	-CN	-CH ₃		228
68	-NH ₂	-COO-CH ₂ -CH ₂ - 	-CN	-CH ₃		(-)-Enant.
69	NH ₂	-COO-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	CN	-CH ₃	-CH ₂ - 	174
70	CH ₃	-COOC ₂ H ₅	CN	CH ₃	-CH ₂ - 	208
71	NH ₂	COO-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	-CN	-CH ₃		(-)-Enant.
72	CH ₃	-COO-CH ₂ -CH ₂ -CN	-CN	-CH ₃	-CH ₂ - 	226
73	CH ₃	-COO-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-Ph	-CN	-CH ₃	-CH ₂ - 	154

T a b u l k a 3 /pokračování/

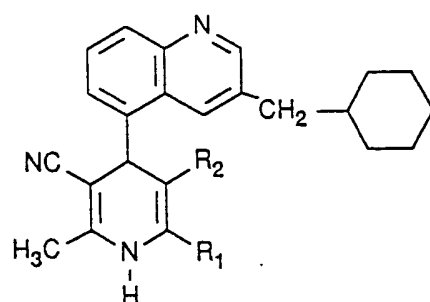
Př.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	t.t./°C/
74	CH ₃	-COO-CH ₂ - 	-CN	-CH ₃		264-68
75	CH ₃	-COO-CH ₂ -CH ₂ -CN	-CN	-CH ₃		186
76	CH ₃	-COO-CH ₂ -CH ₂ -O-COCH ₃	-CN	-CH ₃		225
77	CH ₃	-COO-  -N-CH ₃	-CN	-CH ₃		218
78	CH ₃	-COO-CH ₂ - 	-CN	-CH ₃		227-28
79	CH ₃	-COO-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CN	-CH ₃		240-42
80	CH ₃	-CO-NH- 	-CN	-CH ₃	-CH ₂ - 	197-98
81	CH ₃	-CO-NH-CH ₃	-CN	-CH ₃	-CH ₂ - 	173-74
82	CH ₃	-CO-NH-CH ₃	-CN	-CH ₃		209
83	CH ₃	-CO-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CN	-CH ₃	-CH ₂ - 	163
84	CH ₃	-CO-NH-CH ₂ -CH ₃	-CN	-CH ₃		147
85	CH ₃	-CO-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-CN	CH ₃		158-60
86	CH ₃	-COOCH ₃	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₂ - 	251-52
87	CH ₃	-CO-NH- 	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₂ - 	263-64
88	CH ₃	-CO-NH- 	-CN	-CH ₃	 (-)-Enant. 192-93	

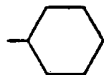
Tabulka 4



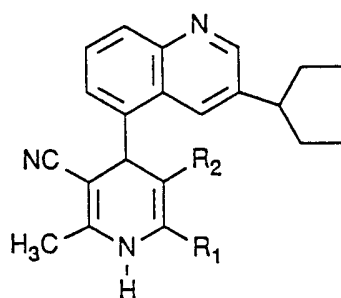
Př.	R ¹	R ²	R ⁵	t.t./°C/
89	CH ₃	-COOCH ₃	-CH ₂ -	215-16
90	NH ₂	-COOCH-(CH ₃) ₂	-S-	258
91	CH ₃	-COOCH-(CH ₃) ₂	-CH ₂ -	252
92	NH ₂	-COOCH-(CH ₃) ₂	-CH ₂ -	228
93	NH ₂	-COOC ₂ H ₅	-CH ₂ -	166
94	CH ₃	-CO-NH-	-CH ₂ -	158-60
95	CH ₃	-CO-NH-CH ₃	-CH ₂ -	208-10
96	-CH ₃	-CO-NH-CH ₃		263
97	-CH ₃	-CO-NH-		190
98	-CH ₃	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -		218
99	-CH ₃	-CO ₂ -CH ₂ -		235

Tabulka 5



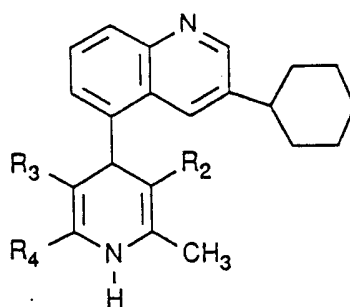
Př.	R ¹	R ²	t.t. /°C/
100	-CH ₃	-CO ₂ -(CH ₂)-O-CO-CH ₃	138-40
101	-CH ₃	-CO ₂ -(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	160
102	-CH ₃	CO ₂ -CH ₂ - 	105
103	-CH ₃	CO ₂ -(CH ₂) ₂ - 	191
104	-CH ₃	-CO-NH-C ₂ H ₅	167-169
105	-NH ₂	-CO ₂ CH ₃	156

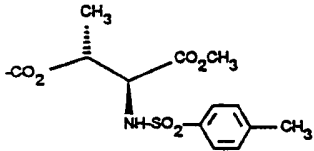
Tabulka 6



Př.	R ¹	R ²	t.t./°C/
106	-CH ₃	-CO-NH 	215-217
107	-CH ₃	-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂	203-204
108	-CH ₃	-CO ₂ -C ₂ H ₅	148-150
109	-NH ₂	-CO ₂ -CH(CH ₃) ₂	221-223
110	-NH ₂	-CO ₂ -C ₂ H ₅	148-149

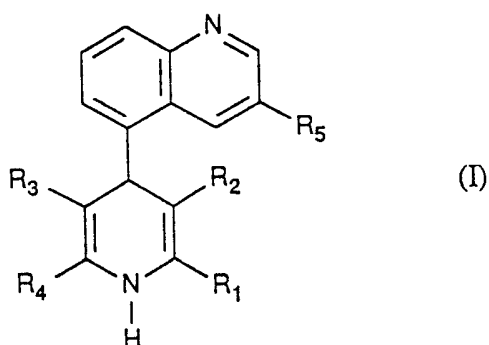
Tabulka 7



Př.	R ²	R ³	R ⁴	t.t./°C/
111	-CO-NH 	-NO ₂	-CH ₃	184
112	-CO-NH 	-CN	H	198-200
113	-CO-NH 	-CN	-CH ₃	185-186
114	-CO ₂ CH(CH ₃) ₂	-CN	-CH ₃	148-150
115	-CO ₂ C ₂ H ₅	-CN	-CH ₃	160-161
116	-CO ₂ CH ₃	-CN	-CH ₃	158-160
117		-CN	-CH ₃	250-254 R-Enantiomer [α] ₅₈₉ ²⁰ = 370,79 (C = 0,635 Dimethylformamid)

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. 3-chinolyl substituované dihydropyridiny obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, aminoskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, tri-fluormethylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tuto alkylovou skupinu, substituovanou hydroxyskupinou nebo skupinou vzorce $-NR^6R^7$, $-O-CO-R^8$, $-O-(CH_2)_a-OR^{8'}$ nebo $-O-(CH_2)_b-NR^9R^{10}$,

příčemž

R^6 , R^7 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy,

R^8 a $R^{8'}$ jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo

rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy a

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 2, 3, 4 nebo 5 ,

R^2 značí skupinu vzorce $-CO-NR^{11}R^{12}$ nebo $-CO-A-R^{13}$,
příčemž

R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou nebo arylovou skupinou, arylthioskupinou nebo aryloxyskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samy mohou být substituované atomem halogenu, kyano- skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou halogenalkoxylovou nebo halogen-alkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, které mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo

halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^{11} a R^{12} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu tříčlenný až osmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus nebo tento heterocyklus, přerušovaný kyslíkovým atomem nebo zbytkem vzorce $S(O)_d$, $-CO-$ nebo $-NR^{15}$,

příčemž

d značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{15} značí vodíkový atom nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí cyklický, nasycený nebo nenasyčený, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný hydroxyskupinou, atomem halogenu nebo arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík nebo kyslík, přičemž tyto cykleny mohou být samy substi-

tuovány až dvakrát stejně nebo různě
atomem halogenu, kyanoskupinou nebo pří-
mou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylo-
vou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halo-
genalkylovou, halogenalkoxylovou nebo ha-
logenalkylthio skupinou se vždy až 4
uhlíkovými atomy,

nebo značí uvedený heterocyklus, substituovaný
přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou nebo al-
kylthioskupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
atomem halogenu, arylovou skupinou se 6 až 10
uhlíkovými atomy, pětičlenným až sedmičlenným,
nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až 3
heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující
síru, dusík a kyslík, nebo přímou nebo rozvět-
venou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými
atomy, která sama může být substituovaná ary-
lovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom a

R¹³ značí vodíkový atom, arylovou skupinu se 6 až
10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmi-
členný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s
až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahr-
nující síru, dusík a kyslík, přičemž tyto
cykleny mohou být až třikrát stejně nebo různě
substituované atomem halogenu, kyanoskupinou
nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxy-
lovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogen-
alkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkyl-
thio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,
nebo
cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo

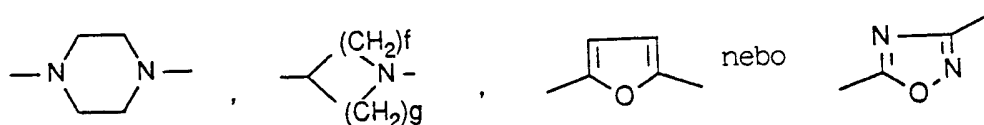
nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 10 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušovaný až třikrát stejně nebo různě atomem kyslíku nebo skupinou $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{S}(\text{O})_e-$ nebo $-\text{NR}^{16}$,

příčemž

e má význam uvedený výše pro d a je s ním stejné nebo různé a

R^{16} má význam uvedený výše pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušovaný až třikrát stejně nebo různě arylidenovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo heterocyklickým zbytkem vzorce



příčemž

f a g jsou stejné nebo různé a značí číslo 1 nebo 2 ,

a příčemž mohou být uvedené arylideny samy substituovány atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný až třikrát stejně nebo různě cykloalky-

lovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-O-NO_2$, přímou nebo rozvětvenou alkylthio, alkoxylovou nebo acyloxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, aryloxyskupinou, arylovou skupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až třemi heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samotné mohou být až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek může být substituován skupinou $-CO_2-R^{17}$, $-CONR^{18}R^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NH-SO_2-X$ a/nebo $-NR^{22}-CO_2R^{23}$,

přičemž

R^{17} má význam uvedený výše pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý,

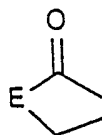
R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} a R^{23} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé a

X značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou

R^3 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu,

nebo

R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



příčemž

E značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu
-CH₂- a

R^5 značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 12 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušený až dvakrát stejně nebo různě kyslíkovým atomem nebo atomem síry,
nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný až třikrát stejně nebo různě cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou acyloxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, nebo arylovou skupinou, aryloxyskupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným, případně kondensovaným heterocyklem s až 5 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být až třikrát substituované stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, trifluormethylou skupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou nebo skupinou vzorce $-NR^{24}R^{25}$,
příčemž

R^{24} a R^{25} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný skupinou vzorce $-\text{CO}_2R^{26}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{27}R^{28}$, $-\text{NR}^{29}R^{30}$, $-\text{NR}^{31}-\text{CO}_2R^{32}$ nebo $-\text{NR}^{33}-\text{SO}_2R^{34}$,

příčemž

R^{26} má význam uvedený u substituentu R^{15} a je s ním stejný nebo různý a

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} a R^{34} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo

R^5 značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 4 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, aminoskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo nonoalkylaminoskupinou nebo dyalkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $\text{D}-R^{35}$

příčemž

D značí skupinu $-\text{CO}$ nebo $-\text{S}(\text{O})_h$ nebo kyslíkový atom,

příčemž

h značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R³⁵ značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tyto skupiny, substituované až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, aminoskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R³⁵ značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušovaný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem halogenu, arylovou skupinou, aryloxyskupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samotné mohou být substituované atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou, nitroskupinou nebo methylthioskupinou, nebo skupinou vzorce -NR³⁶R³⁷ ,

přičemž

R^{36} a R^{37} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

a jejich soli,

s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylovou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem.

2. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I

ve kterém

R^1 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, aminoskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, nebo tuto alkylovou skupinu, substituovanou hydroxyskupinou nebo skupinou vzorce $-NR^6R^7$, $-O-CO-R^8$, $-O-(CH_2)_a-OR^{8'}$ nebo $-O-(CH_2)_b-NR^9R^{10}$, přičemž

R^6 , R^7 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy,

R^8 a $R^{8'}$ jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy a

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 2, 3, 4 nebo 5,

R^2 značí skupinu vzorce $-CO-NR^{11}R^{12}$ nebo $-CO-A-R^{13}$,

příčemž

R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasyčený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, hydroxyskupinou nebo fenylovou nebo pyridylovou skupinou, přičemž cykleny samy mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, nebo alkylovou, alkoxylovou nebo alkoxykarbonylovou, skupinou se vždy až 2 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou, nebo značí fenylovou nebo pyridylovou skupinu, nebo tyto skupiny substituované atomem fluoru nebo chloru nebo alkylovou, alkoxylovou, alkylthio nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 2 uhlíkovými atomy, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou
nebo

R^{11} a R^{12} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu tříčlenný až osmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus nebo tento heterocyklus, přerušný kyslíkovým atomem nebo zbytkem vzorce $S(O)_d$, $-CO-$ nebo $-NR^{15}$,
příčemž

d značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{15} značí vodíkový atom nebo fenylovou skupinu nebo tuto fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou, trifluormethylovou

skupinou nebo trifluormethoxyskupinou, nebo značí cyklický, nasycený nebo nenasycený, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 4 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, fenylovou skupinou nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík nebo kyslík, přičemž tyto cykleny mohou být samy substituovány atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou,

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom a

R¹³ značí vodíkový atom, fenylovou nebo pyridylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou nebo

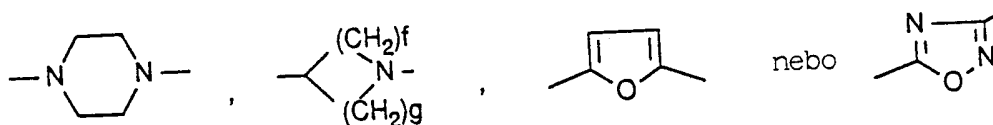
cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušovaný až dvakrát stejně nebo různě atomem kyslíku nebo skupinou -CO- , -CO-NH- , -O-CO- , -CO-O- , -NH-CO- , -SO₂-NH- , -NH-SO₂- , -S(O)_e- nebo -NR¹⁶ ,

přičemž

e má význam uvedený výše pro d a je s ním stejné nebo různé a

R^{16} má význam uvedený výše pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušený až dvakrát arylidenovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo heterocyklickým zbytkem vzorce



příčemž

f a g jsou stejné nebo různé a značí číslo 1 nebo 2 ,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný až dvakrát stejně nebo různě cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-O-NO_2$, přímou nebo rozvětvenou alkylthio, alkoxylovou nebo acyloxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, fenylovou skupinou, fenylthioskupinou nebo pyridylovou skupinou, přičemž tyto cykleny samotné mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, kyanoskupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou,

nebo tento uhlovodíkový zbytek může být substituován skupinou $-CO_2-R^{17}$, $-CONR^{18}R^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NH-SO_2-X$ a/nebo $-NR^{22}-CO_2R^{23}$,

příčemž

R^{17} má význam uvedený výše pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý a

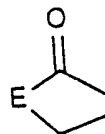
R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} a R^{23} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé a

X značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou

R^3 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu,

nebo

R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



příčemž

E značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-\text{CH}_2-$ a

R^5 značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 10 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný až dvakrát stejně nebo různě cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru, chloru nebo bromu, acyloxyskupinou s až 2 uhlíkovými atomy, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, nebo fenylovou skupi-

nou, fenyloxyskupinou nebo fenylthioskupinou, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být samy až dvakrát substituované stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, hydroxyskupinou, methylovou skupinou, ethylovou skupinou, methoxylovou skupinou, ethoxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou nebo skupinou vzorce $-NR^{24}R^{25}$,

přičemž

R^{24} a R^{25} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný skupinou vzorce $-CO_2R^{26}$, $-CO-NR^{27}R^{28}$, $-NR^{29}R^{30}$, $-NR^{31}-CO_2R^{32}$ nebo $-NR^{33}-SO_2R^{34}$,

přičemž

R^{26} má význam uvedený u substituentu R^{15} a je s ním stejný nebo různý a

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} a R^{34} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo

R^5 značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 4 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylo-

vou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 2 uhlíkovými atomy nebo nonoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $D-R^{35}$

příčemž

D značí skupinu $-CO$ nebo $-S(O)_h$ nebo kyslíkový atom,

příčemž

h značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{35} značí fenylovou skupinu nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tyto skupiny, substituované až dvakrát stejně nebo různě atomem fluoru, chloru nebo bromu, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, aminoskupinou nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^{35} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo uvedený uhlovodíkový

zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou nebo fenylthioskupinou, nebo skupinou vzorce $-NR^{36}R^{37}$,
příčemž

R^{36} a R^{37} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

a jejich soli,

s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylovou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem.

3. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I

ve kterém

R^1 a R^4 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^2 značí skupinu vzorce $-CO-NR^{11}R^{12}$ nebo $-CO-A-R^{13}$,
příčemž

R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy,
nebo značí fenylovou skupinu, nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom a
 R^{13} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný atomem kyslíku nebo síry nebo skupinou $-CO-NH-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NH-CO-$, $-SO_2-NH-$, $-NH-SO_2-$ nebo $-NR^{16}$,

příčemž

R^{16} značí vodíkový atom nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušný heterocyklickým zbytkem vzorce



příčemž

f a g jsou stejné nebo různé a značí číslo 1 nebo 2 ,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, nitroskupinou, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, fenylovou skupinou, fenoxyskupinou, fenylthioskupinou nebo pyridylovou skupinou, přičemž tyto skupiny samotné mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, metho-

xyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou,

nebo tento uhlovodíkový zbytek může být substituován skupinou $-\text{CO}_2\text{-R}^{17}$, $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NH-SO}_2\text{-X}$ a/nebo $-\text{NR}^{22}\text{-CO}_2\text{R}^{23}$,

příčemž

R^{20} a R^{21} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, nebo pyridylovou nebo fenylovou skupinou, které samy mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou, nebo

dále značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou

nebo

R^{20} a R^{21} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu pětičlenný až šestičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus, který může obsahovat až dva další heteroatomy, vybrané ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík a který může být také substituován přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, benzylovou skupinou nebo fenylovou skupinou,

X značí fenylovou skupinu nebo fenylovou

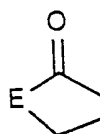
skupinu, substituovanou methylovou skupinou a

R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{22} a R^{23} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy, uvedenou alkylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinou, nebo fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru, chloru nebo bromu,

R^3 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu,

nebo

R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



příčemž

E značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-\text{CH}_2-$ a

R^5 značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, kyanoskupinou, nitroskupinou, hydroxyskupinou, nebo fenylovou skupinou, fenyloxyskupinou nebo fenylthioskupinou, nebo pětičlenným

až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 2 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být samy až dvakrát substituované stejně nebo různě atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo skupinou vzorce $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$,

přičemž

R^{24} a R^{25} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný skupinou vzorce $-\text{CO}_2\text{R}^{26}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{31}-\text{CO}_2\text{R}^{32}$ nebo $-\text{NR}^{33}-\text{SO}_2\text{R}^{34}$,

přičemž

R^{26} značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} a R^{34} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo

R^5 značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 2 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou nebo trifluormethylovou skupinou,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $\text{D}-\text{R}^{35}$

přičemž

D značí skupinu $-CO$ nebo $-S(O)_h$ nebo kyslíkový atom,

příčemž

h značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{35} značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru, chloru nebo bromu, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou, aminoskupinou nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^{35} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru nebo chloru nebo fenylovou skupinou, nebo skupinou vzorce $-NR^{36}R^{37}$,

příčemž

R^{36} a R^{37} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

a jejich soli,

s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylovou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem.

4. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I

ve kterém

R^1 značí vodíkový atom, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu nebo aminoskupinu,

R^4 značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo aminoskupinu,

R^2 značí skupinu vzorce $-\text{CO}-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ nebo $-\text{CO}-\text{A}-\text{R}^{13}$,
příčemž

R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom nebo přímoý, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy,

A značí kyslíkový atom a

R^{13} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný atomem kyslíku nebo síry nebo skupinou $-\text{O}-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{O}-$ nebo $-\text{NR}^{16}$,

příčemž

R^{16} značí vodíkový atom nebo methylovou skupinu

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, nitroskupinou, hydroxyskupinou, kyanoskupinou, skupinou $-\text{O}-\text{NO}_2$ nebo fenylovou skupinou,

fenoxyskupinou, fenylthioskupinou nebo pyridylovou skupinou, přičemž tyto skupiny samotné mohou být substituované atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou nebo trifluormethoxyskupinou,

nebo tento uhlovodíkový zbytek může být substituován skupinou $-\text{CO}_2-\text{R}^{17}$, $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ a/nebo $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{X}$,

přičemž

R^{17} značí vodíkový atom, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^{20} a R^{21} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený nebo cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 5 uhlíkovými atomy nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný fenyllovou skupinou, která sama může být substituovaná atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou nebo methoxyskupinou,

nebo

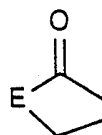
R^{20} a R^{21} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu piperidinový nebo piperazinový kruh, přičemž tyto kruhy mohou být substituované methylovou skupinou, ethylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo fenyllovou skupinou a

X značí fenyllovou skupinu nebo fenyllovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou,

R^3 značí kyanoskupinu nebo nitroskupinu,

nebo

R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



příčemž

E značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu
-CH₂- a

R^5 značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný cyklopropylovou skupinou, cyklobutylovou skupinou, cyklopentylovou skupinou nebo cyklohexylovou skupinou, atomem fluoru nebo chloru, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, nebo fenylovou skupinou, fenyloxyskupinou nebo fenylothioskupinou, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 2 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být samy substituované atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou, trifluormethoxyskupinou nebo skupinou vzorce -NR²⁴R²⁵,

příčemž

R²⁴ a R²⁵ značí vodíkový atom, fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný

skupinou vzorce $-NR^{29}R^{30}$,

příčemž

R^{29} a R^{30} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 4 uhlíkovými atomy, nebo tuto alkylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinou,

nebo

R^5 značí pětičlenný až šestičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 2 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou nebo trifluormethylovou skupinou,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $D-R^{35}$

příčemž

D značí kyslíkový atom nebo atom síry a

R^{35} značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou atomem fluoru nebo chloru, methylovou skupinou, methoxyskupinou, methylthioskupinou, trifluormethylovou skupinou, aminoskupinou nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 2 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

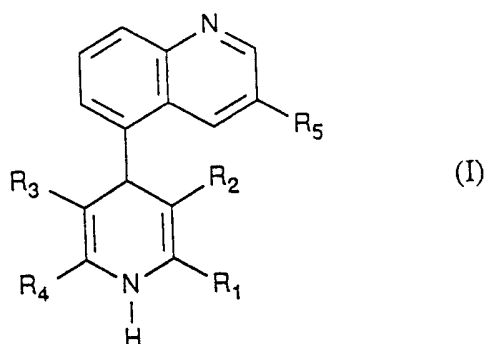
R^{35} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasyčený uhlovodíkový zbytek s až 6 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem fluoru

nebo chloru nebo fenylovou skupinou,

a jejich soli,

s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylovou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem.

5. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I ,



ve kterém

R^1 a R^2 jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, aminoskupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, tri-fluormethylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tuto alkylovou skupinu, substituovanou hydroxyskupinou nebo skupinou vzorce $-NR^6R^7$, $-O-CO-R^8$, $-O-(CH_2)_a-OR^8$, nebo $-O-(CH_2)_b-NR^9R^{10}$,

příčemž

R^6 , R^7 , R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, fenylovou skupinu nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlí-

kovými atomy,

R^8 a $R^{8'}$ jsou stejné nebo různé a značí přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s až 6 uhlíkovými atomy a

a a b jsou stejné nebo různé a značí číslo 2, 3, 4 nebo 5 ,

R^2 značí skupinu vzorce $-CO-NR^{11}R^{12}$ nebo $-CO-A-R^{13}$,
příčemž

R^{11} a R^{12} jsou stejné nebo různé a značí vodíkový atom, přímý, rozvětvený, cyklický, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem halogenu, hydroxyskupinou, kyanoskupinou nebo arylovou skupinou, arylthioskupinou nebo aryloxyskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samy mohou být substituované atomem halogenu, kyano- skupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou halogenalkoxylovou nebo halogen-alkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, které mohou být až dvakrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou al-

kylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

R^{11} a R^{12} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu tříčlenný až osmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus nebo tento heterocyklus, přerušený kyslíkovým atomem nebo zbytkem vzorce $S(O)_d$, $-CO-$ nebo $-NR^{15}$,

příčemž

d značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{15} značí vodíkový atom nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí cyklický, nasycený nebo nenasyčený, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný hydroxyskupinou, atomem halogenu nebo arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny

zahrnující síru, dusík nebo kyslík, přičemž tyto cykleny mohou být samy substituovány až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo značí uvedený heterocyklus, substituovaný přímou nebo rozvětvenou alkoxy skupinou nebo alkylthioskupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy, pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

A značí přímou vazbu nebo kyslíkový atom a

R¹³ značí vodíkový atom, arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž tyto cykleny mohou být až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo

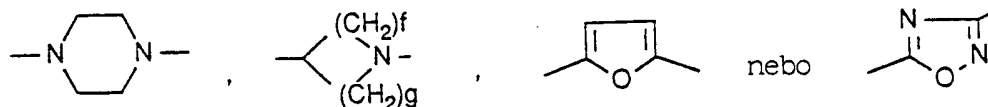
cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 10 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušovaný až třikrát stejně nebo různě atomem kyslíku nebo skupinou -CO- , -CO-NH- , -O-CO- , -CO-O- , -NH-CO- , $\text{-SO}_2\text{-NH-}$, $\text{-NH-SO}_2\text{-}$, $\text{-S(O)}_e\text{-}$ nebo -NR^{16} ,

příčemž

e má význam uvedený výše pro d a je s ním stejné nebo různé a

R^{16} má význam uvedený výše pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušovaný až třikrát stejně nebo různě aryldenovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo heterocyklickým zbytkem vzorce



příčemž

f a g jsou stejné nebo různé a značí číslo 1 nebo 2 ,

a příčemž mohou být uvedené arylideny samy substituovány atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkoxylovou, halogenalkylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný až třikrát stejně nebo různě cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, skupinou $-O-NO_2$, přímou nebo rozvětvenou alkylthio, alkoxylovou nebo acyloxylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy, aryloxyskupinou, arylovou skupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až třemi heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samotné mohou být až třikrát stejně nebo různě substituované atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkoxykarbonylovou, alkylthio, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo

tento uhlovodíkový zbytek může být substituován skupinou $-CO_2-R^{17}$, $-CONR^{18}R^{19}$, $-NR^{20}R^{21}$, $-NH-SO_2-X$ a/nebo $-NR^{22}-CO_2R^{23}$,

přičemž

R^{17} má význam uvedený výše pro substituent R^{15} a je s ním stejný nebo různý,

R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} a R^{23} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé a

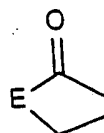
X značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou methylovou skupinou

R^3 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou sku-

pinu,

nebo

R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



příčemž

E značí kyslíkový atom, atom síry nebo skupinu $-\text{CH}_2-$ a

R^5 značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 12 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušený až dvakrát stejně nebo různě kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný až třikrát stejně nebo různě cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou acyloxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, nebo arylovou skupinou, aryloxyskupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným, případně kondensovaným heterocyklem s až 5 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být až třikrát substituované stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, trifluormethyllovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou nebo skupinou vzorce $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$,

příčemž

R^{24} a R^{25} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný skupinou vzorce $-\text{CO}_2R^{26}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{27}R^{28}$, $-\text{NR}^{29}R^{30}$, $-\text{NR}^{31}-\text{CO}_2R^{32}$ nebo $-\text{NR}^{33}-\text{SO}_2R^{34}$,

příčemž

R^{26} má význam uvedený u substituentu R^{15} a je s ním stejný nebo různý a

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} a R^{34} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo

R^5 značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasyčený heterocyklus s až 4 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, aminoskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo nonoalkylaminoskupinou nebo dyalkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $\text{D}-R^{35}$

příčemž

D značí skupinu $-\text{CO}$ nebo $-\text{S}(\text{O})_h$ nebo kyslíkový atom,

příčemž

h značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R³⁵ značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tyto skupiny, substituované až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, aminoskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R³⁵ značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem halogenu, arylovou skupinou, aryloxyskupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samotné mohou být substituované atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou, nitroskupinou nebo methylthioskupinou, nebo skupinou vzorce -NR³⁶R³⁷,

příčemž

R^{36} a R^{37} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

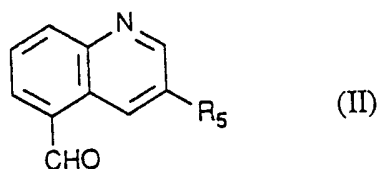
a jejich solí,

s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylovou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem,

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

v případě, že R^3 značí kyanoskupinu, nitroskupinu nebo formylovou skupinu,

[A] nechjí reagovat sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém má R^5 výše uvedený význam,

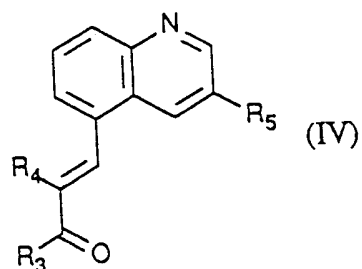
nejprve s acylsloučeninami obecného vzorce III



ve kterém mají R^3 a R^4 výše uvedený význam,

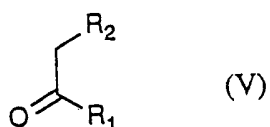
popřípadě za izolace ylidenových sloučenin obecného vzorce

IV



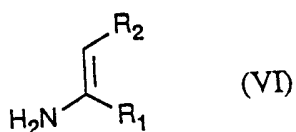
ve kterém mají R^4 , R^3 a R^5 výše uvedený význam,

a tyto se potom nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce V



ve kterém mají R^1 a R^2 výše uvedený význam,

a s reaktivní amoniovou sloučeninou, například s octanem amonným, nebo přímo s enaminovou sloučeninou obecného vzorce VI

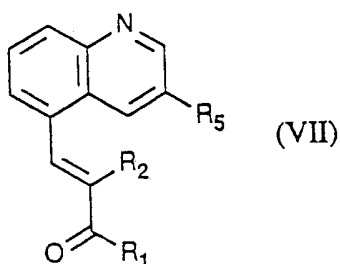


ve kterém mají R^1 a R^2 výše uvedený význam,

v inertních rozpouštědlech,

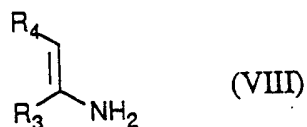
nebo se

[B] nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II nejprve se sloučeninou obecného vzorce V, popřípadě za izolace ylidenových sloučenin obecného vzorce VII



ve kterém mají R^1 , R^2 a R^5 výše uvedený význam,

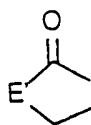
a potom se produkt nechá reagovat buď se sloučeninami obecného vzorce III za přítomnosti amoniových sloučenin, nebo přímo se sloučeninami obecného vzorce VIII



ve kterém mají R^3 a R^4 výše uvedený význam,

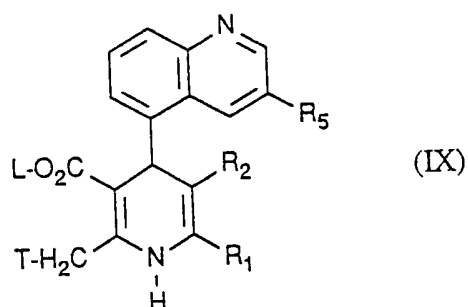
nebo se

[C] v případě, že R^3 a R^4 tvoří společně zbytek vzorce



ve kterém značí E' kyslíkový atom nebo atom síry,

tak se nejprve připraví postupem podle odstavce [A] a [B] sloučeniny obecného vzorce IX



ve kterém mají R^1 , R^2 a R^5 výše uvedený význam,

L značí alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy a

T značí acyloxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo acylthioskupinu,

a potom se provede basické nebo kyselé uzavření kruhu pomocí známých metod,

nebo se

[D] v případě, že E značí skupinu $-\text{CH}_2-$,

nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II nejprve s acylsloučeninami obecného vzorce X

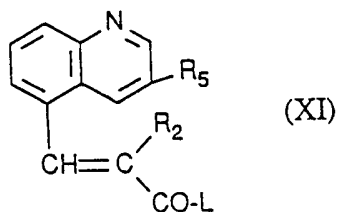


ve kterém má R^2 výše uvedený význam a

L má význam uvedený pro substituent R^1 , přičemž v pří-

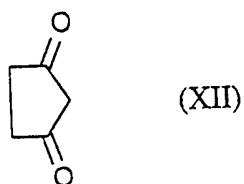
padě hydroxylové a/nebo aminové funkce se tyto používají ve chráněné formě,

popřípadě za izolace ylidenových sloučenin obecného vzorce XI

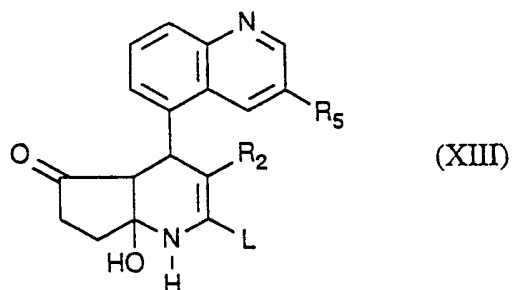


ve kterém mají R^2 , R^5 a L výše uvedený význam,

potom se sloučeninou vzorce XII



a s reaktivní amoniovou sloučeninou, popřípadě za izolace meziproductů obecného vzorce XIII



ve kterém mají R^2 , R^3 a L výše uvedený význam,

v inertních rozpouštědlech a potom se v posledním kroku odloučí voda, popřípadě za přítomnosti pomocného prostředku.

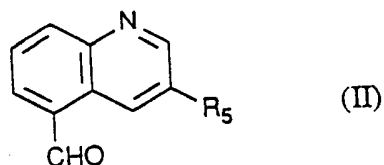
6. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití při ošetření onemocnění srdečního oběhového systému.

7. Léčivo, obsahující alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 .

8. Způsob výroby léčiv,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 převedou popřípadě za použití běžných pomocných a nosných látek na vhodnou aplikační formu.

9. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 v léčivech s pozitivním ionotropním účinkem.

10. Aldehydy obecného vzorce II



ve kterém

R^5 značí cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasyčený uhlovodíkový zbytek s až 12 uhlíkovými

atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, přerušený až dvakrát stejně nebo různě kyslíkovým atomem nebo atomem síry,

nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný až třikrát stejně nebo různě cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 uhlíkovými atomy, přímou nebo rozvětvenou acyloxyskupinou s až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, nitroskupinou, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, nebo arylovou skupinou, aryloxyskupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy, nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným, případně kondensovaným heterocyklem s až 5 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž uvedené cykleny mohou být až třikrát substituované stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou, nitroskupinou, hydroxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou nebo alkoxylovou skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, trifluormethyllovou skupinou, trifluormethoxyskupinou, trifluormethylthioskupinou nebo skupinou vzorce $-NR^{24}R^{25}$,
přičemž

R^{24} a R^{25} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,
přičemž

R^{11} a R^{12} tvoří společně za zahrnutí dusíkového atomu tříčlenný až osmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus nebo tento heterocyklus, přerušený kyslíkovým atomem nebo zbytkem vzorce $S(O)_d$, $-CO-$ nebo $-NR^{15}$,
přičemž

d značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R¹⁵ značí vodíkový atom nebo arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo tuto arylovou skupinu, substituovanou až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou, přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio nebo alkoxykarbonylovou skupinou se vždy až 8 uhlíkovými atomy nebo přímou nebo rozvětvenou halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, nebo značí cyklický, nasycený nebo nenasyčený, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, nebo tento uhlovodíkový zbytek, substituovaný hydroxyskupinou, atomem halogenu nebo arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyčeným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík nebo kyslík, přičemž tyto cykleny mohou být samy substituovány až dvakrát stejně nebo různě atomem halogenu, kyanoskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy,

nebo značí uvedený heterocyklus, substituovaný přímou nebo rozvětvenou alkoxyskupinou nebo alkylthioskupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy, atomem halogenu, arylovou skupinou se 6 až 10

uhlíkovými atomy, pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou s až 4 uhlíkovými atomy, která sama může být substituovaná arylovou skupinou se 6 až 10 uhlíkovými atomy,

nebo značí uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný skupinou vzorce $-\text{CO}_2\text{R}^{26}$, $-\text{CO}-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NR}^{31}-\text{CO}_2\text{R}^{32}$ nebo $-\text{NR}^{33}-\text{SO}_2\text{R}^{34}$,

příčemž

R^{26} má význam uvedený u substituentu R^{15} a je s ním stejný nebo různý a

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{31} , R^{32} , R^{33} a R^{34} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

nebo

R^5 značí pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 4 heteroatomy, vybranými ze skupiny, zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tento heterocyklus, substituovaný až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, aminoskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo nonoalkylaminoskupinou nebo dyalkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^5 značí skupinu vzorce $\text{D}-\text{R}^{35}$

příčemž

D značí skupinu $-\text{CO}$ nebo $-\text{S}(\text{O})_h$ nebo kyslíkový atom,

příčemž

h značí číslo 0, 1 nebo 2 a

R^{35} značí arylovou skupinu se 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenný až sedmičlenný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s až 3 heteroatomy ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, nebo tyto skupiny, substituované až třikrát stejně nebo různě atomem halogenu, aminoskupinou, kyanoskupinou, nitroskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou, alkoxylovou, alkylthio, alkoxykarbonylovou, halogenalkylovou, halogenalkoxylovou nebo halogenalkylthio skupinou se vždy až 4 uhlíkovými atomy nebo monoalkylaminoskupinou nebo dialkylaminoskupinou se vždy 1 až 4 uhlíkovými atomy v alkylové části,

nebo

R^{35} značí vodíkový atom nebo cyklický, přímý nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový zbytek s až 8 uhlíkovými atomy, uvedený uhlovodíkový zbytek, přerušný kyslíkovým atomem nebo atomem síry, nebo uvedený uhlovodíkový zbytek, substituovaný atomem halogenu, arylovou skupinou, aryloxyskupinou nebo arylthioskupinou se vždy 6 až 10 uhlíkovými atomy nebo pětičlenným až sedmičlenným, nasyceným nebo nenasyceným heterocyklem s až 3 heteroatomy, vybranými ze skupiny zahrnující síru, dusík a kyslík, přičemž cykleny samotné mohou být substituované atomem

halogenu, trifluormethylovou skupinou, methylovou skupinou, methoxyskupinou, nitroskupinou nebo methylthioskupinou, nebo skupinou vzorce $-NR^{36}R^{37}$,

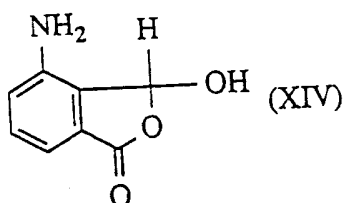
přičemž

R^{36} a R^{37} mají význam uvedený výše pro substituenty R^{11} a R^{12} a jsou s nimi stejné nebo různé,

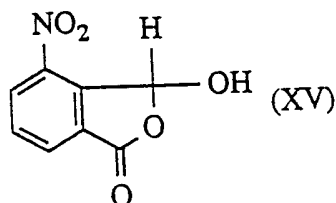
s tím opatřením, že substituent R^5 nesmí značit pyridylovou nebo thienylovou skupinu nebo tyto skupiny substituované halogenem.

11. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce II podle nároku 10,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že se 4-amino-3-hydroxyftalid vzorce XIV



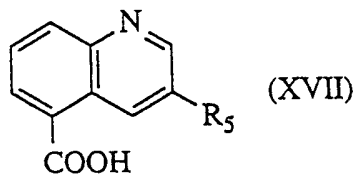
buď po izolaci nebo přímo in situ po hydrogenaci 4-nitro-3-hydroxyftalidu vzorce XV



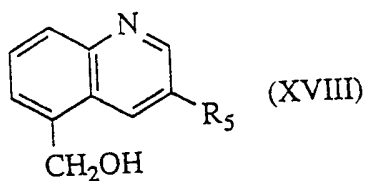
cyklisuje pomocí sloučenin obecného vzorce XVI



na sloučeninu obecného vzorce XVII



tato se potom převede běžnými redukčními činidly, jako je například lithiumaluminiumhydrid nebo přes směsný anhydrid s natriumborhydridem na alkohol obecného vzorce XVIII



a tento se potom buď po izolaci nebo přímo in situ oxiduje pomocí oxidačních činidel, jako je například oxid manganický, na sloučeninu obecného vzorce II ,

přičemž R^5 má vždy výše uvedený význam.