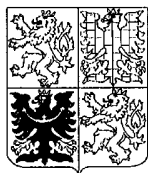


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.07.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **17.07.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19831878**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**
(Věstník č. 6/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/EP99/04644**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/04006**

(21) Číslo dokumentu:

2001 -170

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 277/60
C 07 D 513/04
C 07 D 417/04
A 61 K 31/428
A 61 K 31/429
A 61 P 3/04

/(C 07 D 513/04, C 07 D 335:00, C 07 D 277:00, C 07 D 513/04, C 07 D 311:00, C 07 D 277:00)

(71) Přihlašovatel:
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt am Main, DE;

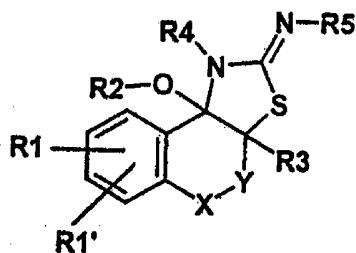
(72) Původce:
Jähne Gerhard, Frankfurt am Main, DE;
Geisen Karl, Frankfurt am Main, DE;
Lang Hans Jochen, Hofheim, DE;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Polycyklické thiazolidin-2-ylidenaminy, způsob jejich přípravy a léčivo, které je obsahuje

(57) Anotace:

Řešení se týká polycyklických thiazolidin-2-ylidenaminů, jejich fyziologicky přijatelných solí a jejich fyziologicky funkčních derivátů. Jsou popsány polycyklické thiazolidin-2-ylidenaminy vzorce I, kde substituenty mají specifický význam. Sloučeniny se mohou použít například jako anorektika.



(I)

Polycyklické thiazolidin-2-ylidenaminy, způsob jejich přípravy a léčivo, které je obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká polycyklických thiazolidin-2-ylidenaminů a jejich fyziologicky přijatelných solí a fyziologicky funkčních derivátů.

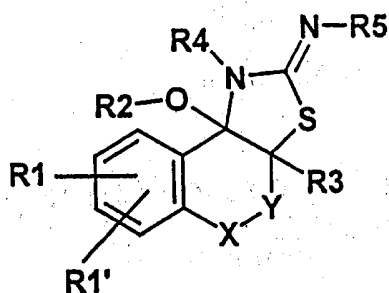
Současný stav techniky

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

Předložený vynález je výsledkem snahy nalézt další sloučeniny, které by vykazovaly terapeuticky využitelnou anorektickou účinnost. V této souvislosti spočívala tato úloha zvláště v nalezení sloučenin, které by byly účinnější než sloučeniny, popsané ve spisu AT 365181.

Podstata vynálezu

Vynález se týká polycyklických thiazolidin-2-ylidenaminů vzorce I



kde

A)

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

- X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;
- R1 je skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina; $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina; $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina; skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-(C}_4\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou OC(O)CH_3 , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N(COOCH}_2\text{Ph)}_2$;
- skupina $\text{S-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou nebo skupinou NH_2 ;
- skupina NH_2 , skupina $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupina $\text{NH(C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina $\text{O-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou NH_2 , skupinou $\text{NH(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou

$N((C_1-C_6)\text{-alkyl})_2$, skupinou $SO_2\text{-CH}_3$, skupinou $COOH$, skupinou $COO\text{-(}C_1-C_6\text{)-alkyl}$, skupinou $CONH_2$;

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

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

R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CH_3 , skupina CF_3 , skupina $O\text{-(}C_1-C_3\text{)-alkyl}$, skupina NO_2 , skupina $SO_2\text{-NH}_2$, skupina $SO_2NH(C_1-C_6)\text{-alkyl}$, skupina $SO_2N[(C_1-C_6)\text{-alkyl}]_2$ nebo substituent R1;

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

R3 je atom vodíku, $(C_1-C_6)\text{-alkylová}$ skupina, atom fluoru, skupina CN , skupina N_3 , skupina $O\text{-(}C_1-C_6\text{)-alkyl}$, skupina $CH_2\text{-COO}(C_1-C_6\text{alkyl})$, skupina $CH_2\text{-COO}(C_3-C_8\text{cykloalkyl})$, skupina $CH_2\text{-COOH}$, skupina $CH_2\text{-CONH}_2$, skupina $CH_2\text{-CONHCH}_3$, skupina $CH_2\text{-CON}(\text{CH}_3)_2$, skupina $(CH_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(CH_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(CH_2)_n\text{-pyridyl}$, skupina $(CH_2)_n\text{-furyl}$, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina

může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkynylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

nebo

B)

Y je přímá vazba, skupina -CH₂-, nebo skupina -CH₂-CH₂-;

X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅), skupina CH(C₃H₇);

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O}-(\text{C}_4\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou nebo skupinou NH_2 ;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina NH_2 , skupina $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN ,

skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou NH_2 , skupinou $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupinou $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou CONH_2 ;

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

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

R2 je atom vodíku, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{-cykloalkylová}$ skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-furyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-furyl}$, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou OH , nebo skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$; skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{-cykloalkyl}$;

R3 je $(\text{C}_4-\text{C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, atom fluoru, skupina CN , skupina N_3 , skupina $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{CH}_2\text{-COO}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alkyl})$, skupina $\text{CH}_2\text{-COO}(\text{C}_3-\text{C}_8\text{cykloalkyl})$, skupina $\text{CH}_2\text{-COOH}$, skupina $\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, skupina $\text{CH}_2\text{-CONHCH}_3$, skupina $\text{CH}_2\text{-CON}(\text{CH}_3)_2$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-furyl}$, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou OH , nebo skupinou

O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina,
(C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina
C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina
C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová
skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl,
skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může
být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová,
pyridylová nebo furylová skupina může být každá až
dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru,
skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou,
skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová
skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl,
skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může
být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová,
pyridylová nebo furylová skupina může být každá až
dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru,
skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou,
skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-,
skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

nebo

C)

Y je přímá vazba, skupina -CH₂- nebo skupina -CH₂-CH₂-;

X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅),
skupina CH(C₃H₇);

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O}-(\text{C}_4\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou nebo skupinou NH_2 ;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina NH_2 , skupina $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$,

(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou SO₂-CH₃, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R2 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, (C₂-C₈)-alkenylová skupina, (C₂-C₈)-alkinylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, skupina C(O)-(C₃-C₆)-cykloalkyl;

R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N₃, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina,

(C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

nebo

D)

Y je přímá vazba, skupina -CH₂- nebo skupina -CH₂-CH₂-;

X je skupina CH(fenyl), kde fenylová skupina může být substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu nebo atomem jodu,
atom kyslíku, atom síry, skupina SO, skupina SO₂ nebo skupina N-R₆;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O}-(\text{C}_4\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou OC(O)CH_3 , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N(COOCH}_2\text{Ph)}_2$;

skupina $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou nebo skupinou NH_2 ;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina NH_2 , skupina $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina $\text{O-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$ kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$,

(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, skupina C(O)-(C₃-C₆)-cykloalkyl;

R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N₃, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina

$C(O)OCH_2CH_3$, skupina $C(O)OH$, skupina $C(O)NH_2$, skupina $C(O)NHCH_3$, skupina $C(O)N(CH_3)_2$, skupina $OC(O)CH_3$;

R4 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $(CH_2)_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH , nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;

R5 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $(CH_2)_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH , nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-CH_2-CH_2-$, skupinu $-CH_2-C(CH_3)_2-$, skupinu $-CH_2-CH_2-CH_2-$, nebo skupinu $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;

R6 je skupina $SO_2-(C_6H_4-4-CH_3)$;

nebo

E)

Y je přímá vazba, skupina $-CH_2-$ nebo skupina $-CH_2-CH_2-$;

X je skupina CH_2 , skupina $CH(CH_3)$, skupina $CH(C_2H_5)$, skupina $CH(C_3H_7)$;

R1 je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CH_3 , skupina CF_3 , skupina $O-(C_1-C_3)$ -alkyl;

- R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina NO_2 ;
- R2 je atom vodíku;
- R3 je atom vodíku, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylová skupina;
- R4 je fenylová skupina, která může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_3\text{)-alkyl}$, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-fenyl}$, skupinou COOH , skupinou $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupinou $\text{COO(C}_3\text{-C}_6\text{)-cykloalkyl}$ nebo skupinou CONH_2 ;
- R5 je fenylová skupina, která může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylovou skupinou, skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_3\text{)-alkyl}$, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-fenyl}$, skupinou COOH , skupinou $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupinou $\text{COO(C}_3\text{-C}_6\text{)-cykloalkyl}$ nebo skupinou CONH_2 ;

a rovněž jejich fyziologicky přijatelných solí a fyziologicky funkčních derivátů.

Preferovány jsou sloučeniny vzorce I, kde

A)

- Y je přímá vazba nebo skupina $-\text{CH}_2-$;
- X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH(CH}_3\text{)}$, skupina $\text{CH(C}_2\text{H}_5\text{)}$, skupina $\text{CH(C}_3\text{H}_7\text{)}$;
- R1 je skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina $\text{CON[(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl]}_2$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkylová skupina; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina; skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina

O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO-(CH₂)_n-fenyl, přičemž fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CH₃, skupina CF₃, skupina

- O-(C₁-C₃)-alkyl, skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂ nebo substituent R₁;
- R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová, nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;
- R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;
- R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-;

nebo

B)

Y je přímá vazba nebo skupina -CH₂-;

X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅), skupina CH(C₃H₇);

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina COO(C₁-C₆)-alkyl, skupina CONH₂, skupina CONH(C₁-C₆)alkyl, skupina CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina O-CH₂-CF₃, skupina O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO-(CH₂)_n-fenyl, přičemž fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, nebo (C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂; 1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou; tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2. je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová, nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou

- CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;
- R3 je $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N_3 , skupina $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{CH}_2\text{-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})$, skupina $\text{CH}_2\text{-COO}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{cykloalkyl})$, skupina $\text{CH}_2\text{-COOH}$, skupina $\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, skupina $\text{CH}_2\text{-CONHCH}_3$, skupina $\text{CH}_2\text{-CON}(\text{CH}_3)_2$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, skupina $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$;
- R4 je $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;
- R5 je $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,
nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

nebo

C)

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

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$,
skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom
jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)-$
alkyl, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, skupina
 $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2$, (C_1-C_6) -alkylová skupina,
 (C_2-C_6) -alkenylová skupina, (C_2-C_6) -alkinylová skupina,
skupina $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_3$, skupina
 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$, skupina $\text{O}-(\text{C}_4-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž
v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo
více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y)
atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být
nahrazen skupinou OH, skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou
 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina
 $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může
být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být
substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru,
atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 ,
skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$,
 (C_1-C_6) -alkylovou skupinou;

skupina SO_2-NH_2 , skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina
 $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina
 $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{-acyl}$, fenylová
skupina, skupina $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno

nule až 4, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou NH_2 , skupinou $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou CONH_2 ;

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

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

R2 je $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2-\text{C}_8)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2-\text{C}_8)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$;

R3 je atom vodíku, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{CH}_2\text{-COO}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{alkyl})$, skupina $\text{CH}_2\text{-COO}(\text{C}_3-\text{C}_8\text{cykloalkyl})$, skupina $\text{CH}_2\text{-COOH}$, skupina $\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, skupina $\text{CH}_2\text{-CONHCH}_3$, skupina $\text{CH}_2\text{-CON}(\text{CH}_3)_2$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo

pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkynylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, skupina C(O)OCH_3 , skupina $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, skupina C(O)OH , skupina C(O)NH_2 , skupina $\text{C(O)N(CH}_3\text{)}_2$, skupina OC(O)CH_3 ;

R4 je $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -thienyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$;

R5 je $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -thienyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, skupinu $-\text{CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2-$, nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$;

nebo

D)

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

X je skupina CH(fenyl) , kde fenylová skupina může být substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu,

atom kyslíku, atom síry, skupina SO, skupina SO₂ nebo skupina N-R₆;

R₁ a R₁' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina COO(C₁-C₆)-alkyl, skupina CONH₂, skupina CONH(C₁-C₆)-alkyl, skupina CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina,

(C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina O-CH₂-CF₃, skupina O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina NH₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl,

(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkynylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 je skupina SO₂-(C₆H₄-4-CH₃);

nebo

E)

Y je přímá vazba nebo skupina -CH₂-;

X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅), skupina CH(C₃H₇);

R1 je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CH₃, skupina CF₃, skupina O-(C₁-C₃)-alkyl;

R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu;

- R2 je atom vodíku;
- R3 je atom vodíku, (C₁-C₃)-alkylová skupina;
- R4 je fenylová skupina, která může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₃-C₆)-cykloalkylovou skupinou, skupinou O-(C₁-C₃)-alkyl, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou O-CH₂-fenyl, skupinou COOH, skupinou COO(C₁-C₆)-alkyl, nebo skupinou CONH₂;
- R5 je fenylová skupina, která může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₃-C₆)-cykloalkylovou skupinou, skupinou O-(C₁-C₃)-alkyl, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou O-CH₂-fenyl, skupinou COOH, skupinou COO(C₁-C₆)-alkyl, nebo skupinou CONH₂;

a rovněž jejich fyziologicky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty.

Zvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, kde

A)

- Y je přímá vazba;
- X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅), skupina CH(C₃H₇);
- R1 je skupina CN, skupina COOH, skupina COO(C₁-C₆)-alkyl, skupina CONH₂, skupina CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₂-C₆)-alkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, skupina O-CH₂-CF₃, skupina O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y)

atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH_3 , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N(COOCH}_2\text{Ph)}_2$;

skupina $\text{S-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina $\text{S-(CH}_2\text{)}_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina $\text{SO-(CH}_2\text{)}_n\text{-fenyl}$, přičemž fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkylovou}$ skupinou;

skupina $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina $\text{N((C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl)}_2$, skupina $\text{NH(C}_1\text{-C}_7\text{)-acyl}$, fenylová skupina, skupina $\text{O-(CH}_2\text{)}_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, $\text{(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkylovou}$ skupinou, skupinou COOH, skupinou $\text{COO-(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupinou CONH_2 ;

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

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

R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CH_3 , skupina CF_3 , skupina $\text{O-(C}_1\text{-C}_3\text{)-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N[(C}_1\text{-C}_6\text{)-alkyl]}_2$ nebo substituent R1;

- R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl;
- R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;
- R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;
- R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou

CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou nebo skupinou $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;

nebo

R_4 a R_5 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, skupinu $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$, nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$;

nebo

B)

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

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R_1 a R_1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, skupina $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-}(\text{C}_4\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{S-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, přičemž fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, nebo $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupina

NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, skupina
O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina
1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina,
2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová
skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový,
furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou
až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru,
atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN,
skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-
alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou N((C₁-C₆)-
alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl,
skupinou CONH₂;

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

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

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina
(CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina
C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n
může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová
skupina může být každá až dvakrát substituována atomem
chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃,
(C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou
O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl;

R3 je (C₄-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN,
skupina N₃, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina
CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl),
skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃,
skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina
(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde
fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až
dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru,
skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou,

nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkynylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-;

nebo

C)

Y je přímá vazba nebo skupina -CH₂-;

X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅), skupina CH(C₃H₇);

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina COO(C₁-C₆)-alkyl, skupina CONH₂, skupina CON[(C₁-C₆)alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina,

(C₂-C₆)-alkynylová skupina, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina O-CH₂-CF₃, skupina O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 4, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂; 1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

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

R2 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_2-C_8) -alkenylová skupina, (C_2-C_8) -alkinylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl;

R3 je atom vodíku, (C_1-C_6) -alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $CH_2-COO(C_1-C_6alkyl)$, skupina $CH_2-COO(C_3-C_8cykloalkyl)$, skupina CH_2-COOH , skupina CH_2-CONH_2 , skupina $CH_2-CONHCH_3$, skupina $CH_2-CON(CH_3)_2$, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl; (C_2-C_6) -alkinylová skupina, skupina $C(O)OCH_3$, skupina $C(O)OCH_2CH_3$, skupina $C(O)OH$, skupina $C(O)NH_2$, skupina $C(O)N(CH_3)_2$, skupina $OC(O)CH_3$;

R4 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;

R5 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-CH_2-CH_2-$, skupinu $-CH_2-C(CH_3)_2-$, nebo skupinu $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

nebo

D)

Y je přímá vazba nebo skupina $-CH_2-$;

X je skupina $CH(\text{fenyl})$, kde fenylová skupina může být substituována atomem fluoru nebo atomem chloru, atom kyslíku, atom síry, skupina SO_2 nebo skupina $N-R_6$;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina $COO(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $CONH_2$, skupina $CON[(C_1-C_6)\text{alkyl}]_2$, (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_2-C_6) -alkenylová skupina, (C_2-C_6) -alkinylová skupina, skupina $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $O-CH_2-CF_3$, skupina $O-CH_2-CF_2-CF_3$, skupina $O-(C_4-C_6)$ -alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou $OC(O)CH_3$, skupinou $O-CH_2-Ph$, skupinou NH_2 nebo skupinou $N(COOCH_2Ph)_2$;

skupina $S-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $S-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $SO_2-(CH_2)_n$ -fenyl, kde n může

být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina NH₂, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂; 1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou; tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl;

R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkynylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 je skupina SO₂-(C₆H₄-4-CH₃);

nebo

E)

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

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R1 je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CH_3 , skupina CF_3 , skupina $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl;

R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru;

R2 je atom vodíku;

R3 je atom vodíku, (C_1-C_3) -alkylová skupina;

R4 je fenylová skupina, která může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, (C_3-C_6) -cykloalkylovou skupinou, skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl, skupinou CF_3 , skupinou $\text{O}-\text{CH}_2$ -fenyl, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou CONH_2 ;

R5 je fenylová skupina, která může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, (C_3-C_6) -cykloalkylovou skupinou, skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl, skupinou CF_3 , skupinou $\text{O}-\text{CH}_2$ -fenyl, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou CONH_2 ;

a rovněž jejich fyziologicky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty.

Obzvláště preferovány jsou sloučeniny vzorce I, kde

Y je přímá vazba;

X je skupina CH_2 ;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CN , skupina COOH , skupina CONH_2 , skupina $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl,

(C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, přičemž v alkylové, alkenylové a alkinylové skupině může být vodík nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂; skupina OCF₃, skupina O-CH₂-CF₃; skupina O-(C₁-C₄)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 3 a fenylová skupina může být substituována atomem fluoru, atomem chloru, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou O-(C₁-C₄)-alkyl;

skupina NH-(CO)-(C₁-C₃)-alkyl; skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 3, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, a přičemž atom vodíku v alkylových skupinách může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

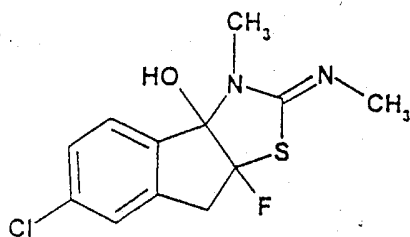
1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

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

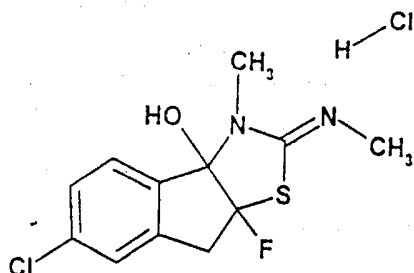
- R2 je atom vodíku, (C₁-C₄)-alkylová skupina, (C₅-C₆)-cykloalkylová skupina; skupina (CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 3, skupina C(O)-(C₁-C₄)-alkyl nebo skupina C(O)-fenyl;
- R3 je atom fluoru, (C₄-C₆)-alkylová skupina, skupina CH₂-fenyl, kde fenylová skupina může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF₃, skupinou O-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou CO-O-(C₁-C₃)-alkyl, nebo skupinou CONH₂;
- R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová skupina může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, skupinou O-(C₁-C₄)-alkyl nebo skupinou OH;
- R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová skupina může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, skupinou O-(C₁-C₄)-alkyl nebo skupinou OH;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Nejvíce preferovány jsou sloučeniny vzorce I o struktuře



zvláště pak sloučenina



chirální

(-)

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

Farmaceuticky přijatelné soli jsou více rozpustné ve vodě než výchozí nebo základní sloučeniny, a proto se zvláště hodí pro lékařské účely. Tyto soli musí obsahovat farmaceuticky přijatelný anion nebo kation. Vhodné farmaceuticky přijatelné adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami jsou soli anorganických kyselin, jako je kyselina solná, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina metafosforečná, kyselina dusičná, kyselina sulfonová a kyselina sírová, i soli organických kyselin, jako jsou například kyselina octová, kyselina benzensulfonová, kyselina benzoová, kyselina citronová, kyselina ethansulfonová, kyselina fumarová, kyselina glukonová, kyselina glykolová, kyselina isethionová, kyselina mléčná, kyselina laktobionová, kyselina maleinová, kyselina jablečná, kyselina methansulfonová, kyselina jantarová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina vinná a kyselina trifluoroctová. Pro lékařské účely jsou zvláště výhodné chloridové soli. Vhodné farmaceuticky přijatelné báze soli jsou amonné soli, soli alkalických kovů (jako sodné soli a draselné soli) a soli kovů alkalických zemin (jako hořečnaté soli a vápenaté soli). Zvláště výhodné jsou hydrobromidy a hydrochloridy, obzvláště hydrochloridy.

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

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

Dalším aspektem předloženého vynálezu jsou profarmaka sloučenin podle vynálezu. Taková profarmaka mohou být in vivo metabolizována za vzniku sloučeniny podle vynálezu. Tato profarmaka sama o sobě mohou, ale nemusí být účinná.

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

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

Množství sloučeniny podle vzorce I, které je potřebné k tomu, aby se dosáhlo žádoucího biologického efektu, závisí na celé řadě faktorů, například na zvolené konkrétní sloučenině, na zamýšleném použití, na způsobu podání a na klinickém stavu pacienta. Obvyklá denní dávka se pohybuje v rozmezí od 0,3 mg do 100 mg (typicky od 3 mg do 50 mg) za den na kilogram tělesné hmotnosti, například 3 - 10 mg/kg/den. Intravenózní dávka se může pohybovat například v rozmezí od 0,3 mg do 1,0 mg/kg, a s výhodou se dá aplikovat formou infuze 10 ng až 100 ng na kilogram za minutu. Vhodné infuzní roztoky pro tyto účely mohou obsahovat například 0,1 ng až 10 mg, typicky 1 ng až 10 mg na mililitr. Jednotlivé dávky mohou obsahovat například 1 mg až 10 g účinné látky. Ampule pro injekce mohou tedy obsahovat například 1 mg až 100 mg a orálně podávané jednotlivé dávky, jako jsou například tablety nebo tobolky, mohou obsahovat například 1,0 až 1000 mg, typicky 10 až 600 mg. Pro případy farmaceuticky přijatelných solí se uvedená hmotnostní množství vztahují na hmotnost thiazolidin-2-ylidenového iontu, obsaženého v dané soli. Pro profylaxi nebo terapii výše uvedených stavů se mohou sloučeniny podle vzorce I použít jako takové, ale je výhodnější je použít spolu s přijatelným

nosičem ve formě farmaceutického prostředku. Nosič musí být samozřejmě přijatelný v tom smyslu, že je kompatibilní s ostatními složkami prostředku a není pro pacientovo zdraví škodlivý. Nosičem může být pevná látka nebo kapalina, nebo obojí a s výhodou je formulován spolu s aktivní sloučeninou jako jednotlivá dávka, například jako tableta, která může obsahovat 0,05 % až 95 % hmotnostních účinné látky. Mohou se použít i další farmaceuticky aktivní látky, včetně dalších sloučenin podle vzorce I. Farmaceutické formulace podle vynálezu se mohou připravit známými farmaceutickými metodami, které v podstatě zahrnují smíchání složek s farmakologicky přijatelnými nosiči a/nebo pomocnými látkami.

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

Vhodné farmaceutické preparáty pro orální aplikaci mohou být připravovány jako oddělené jednotky, jako například tobolky, oplatkové tobolky, pastilky nebo tablety, obsahující každá určité množství sloučeniny podle vzorce I; jako prášek nebo granuláty; jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině; nebo jako emulze olej ve vodě nebo voda v oleji. Jak už bylo řečeno, tyto formulace se mohou připravit jakoukoliv vhodnou farmaceutickou metodou, zahrnující krok, při kterém účinná látka a nosič (který se může skládat z jedné nebo více doplňkových složek) se přivedou do vzájemného kontaktu. Obecně

se formulace připravují stejnoměrným a homogenním smísením účinné látky s tekutým a/nebo jemně umletým nosičem, načež se produkt podle potřeby tvaruje. Tak se dá připravit například tableta, kde se prášek nebo granulát sloučeniny lisuje nebo formuje, popřípadě spolu s jednou nebo více přídavnými složkami. Lisované tablety se mohou připravit ve vhodném stroji - tabletováním sloučeniny v sypké formě, jako například ve formě prášku nebo granulátu, popřípadě smísené s pojivem, s kluzným prostředkem, inertním ředidlem a/nebo jednou (nebo více) povrchově aktivní nebo dispergující látkou. Tvarované tablety se mohou připravit ve vhodném stroji formováním práškové sloučeniny, navlhčené inertním kapalným ředidlem.

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

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

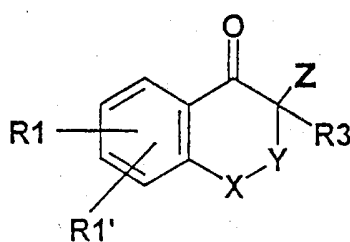
Vhodné farmaceutické formulace pro rektální podání jsou s výhodou čípky jako jednotlivé dávky. Ty se mohou připravit smísením sloučeniny podle vzorce I s jedním nebo více obvyklými tuhými nosiči, jako například s kakaovým máslem, a vzniklá směs se zformuje.

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

Je možná i transdermální aplikace. Vhodné farmaceutické formulace pro transdermální aplikaci mohou být ve formě jednotlivých náplastí, které jsou vhodné pro dlouhodobý těsný styk s pacientovou pokožkou. Takové náplasti obsahují s výhodou účinnou látku, rozpuštěnou v popřípadě pufrovaném vodném roztoku a/nebo dispergovanou v adhezívu nebo dispergovanou v polymeru. Koncentrace účinné látky obnáší přibližně 1 % až 35 %, s výhodou 3 % až 15 %. Zvláštní možností je také uvolnění účinné látky pomocí elektrotransportu nebo iontoforézy, jak je popsáno například v publikaci Pharmaceutical Research, 2(6), 318 (1986).

Vynález se dále rovněž týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I ($R_2 = H$), který se vyznačuje tím, že

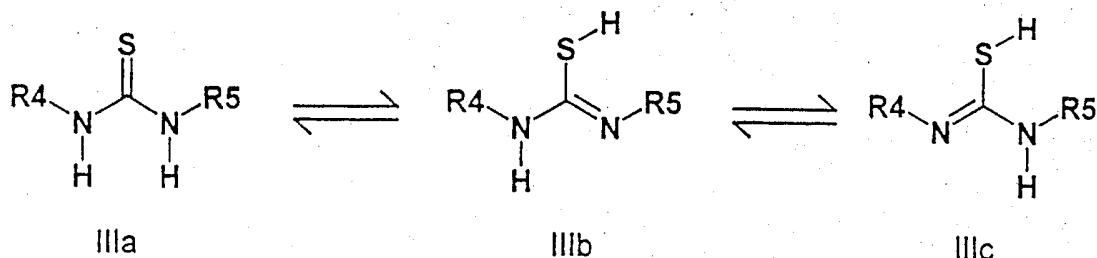
A) sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde R_1 , R_1' , R_3 a X a Y mají výše uvedený význam a Z je zbytek aktivovaného esteru anorganické nebo organické kyseliny,

se podrobí reakci s thiomočoviny obecného vzorce III, které mohou existovat v tautomerních formách IIIa, IIIb a IIIc,



kde R4 a R5 mají výše uvedený význam,

a

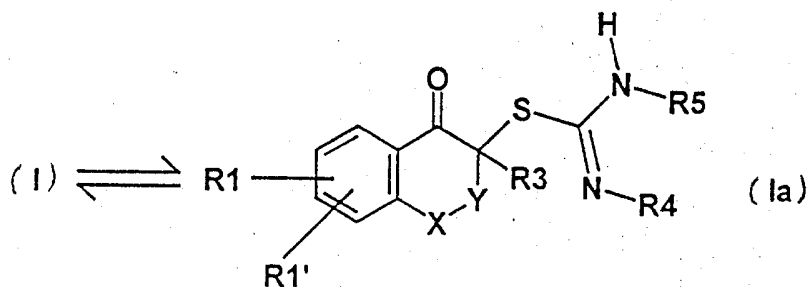
B) sloučeniny obecného vzorce I ($R_2 = H$) se popřípadě převedou působením organických nebo anorganických kyselin v jejich adiční soli s kyselinou, nebo se získané soli sloučenin obecného vzorce I ($R_2 = H$) převedou působením organických nebo anorganických bází na volné báze sloučeniny vzorce I ($R_2 = H$).

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

Jako organické kyseliny je možno jmenovat následující: kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina benzoová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina L-askorbová, kyselina salicylová, kyselina isethionová, kyselina methansulfonová, kyselina trifluormethansulfonová, 1,2-benzisothiazo-3(2H)-on, nebo 6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on-2,2-dioxid.

Sloučeniny vzorce I ($R_2 = H$) mohou existovat rovněž ve svých tautomerních formách:

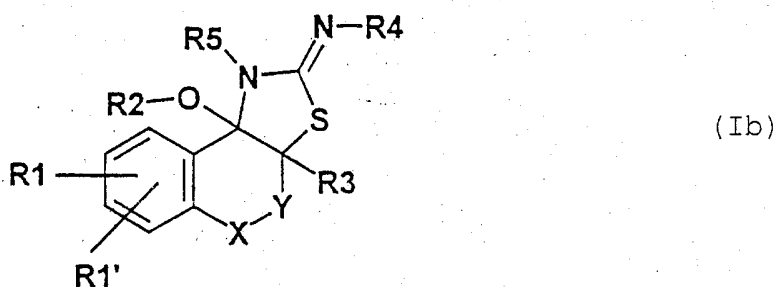
05.03.01



Sloučeniny vzorce I ($R_2 = H$) podle vynálezu mohou navíc existovat i ve formě svých geometricky izomerních struktur.

Alkylové, alkenylové a alkinylové skupiny v substituentech R_1 , R_1' , R_2 , R_3 , R_4 a R_5 mohou být přímé nebo rozvětvené.

Při různých substituentech R_4 a R_5 existují cyklické sloučeniny vzorce I ($R_2 = H$) v rovnováze se svými pozičními izomery Ib ($R = H$)



a jejich adičními solemi s kyselinami, a to přes tautomerní formu Ia, která má otevřený řetězec. Který z obou cyklických izomerů I ($R = H$) nebo Ib ($R = H$), respektive jejich solí, bude převládat, závisí ve velké míře na rozdílných sterických nárocích substituentů R_4 a R_5 , a to tak, že méně objemný substituent zaujímá přednostně polohu 3 na thiazolidinovém kruhu.

V dalším bude pro každou sloučeninu podle vynálezu uváděna pouze jedna z jejích možných izomerních, respektive tautomerních, forem.

Výšepopsaný způsob přípravy se s výhodou povádí tak, že se sloučeniny vzorce II podrobí reakci s thiomocovinami vzorce III v molárním poměru 1:1 až 1:1,5. Reakce se provádí s výhodou v inertním rozpouštědle, například v polárním organickém

rozpouštědle, jako je dimethylsulfoxid, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon, dioxan, tetrahydrofuran, acetonitril, nitromethan nebo diethylen glykol-dimethylether. Zvláště výhodná rozpouštědla jsou však methylacetát, ethylacetát, alkoholy s krátkým řetězcem jako methanol, ethanol, propanol, isopropanol, i nižší dialkylketony jako například aceton, butan-2-on nebo hexan-2-on. Je možno použít i směsi uvedených rozpouštědel; a rovněž směsi uvedených rozpouštědel s rozpouštědly, která sama o sobě nejsou příliš vhodná, například směsi methanolu s benzenem, ethanolu s toluenem, methanolu s diethyletherem nebo terc-butylmethyletherem, ethanolu s tetrachlormethanem, acetonu s chloroformem, dichlormethanem nebo 1,2-dichlorethanem, přičemž vždy je vhodné použít polárnější rozpouštědlo v přebytku. Reakční složky se mohou v takových rozpouštědlech použít ve formě suspenze nebo roztoku. V podstatě je možno reakci provést i bez rozpouštědla, zvláště v případě, že daná thiomočovina má co nejnižší teplotu tání. Reakce je jen málo exothermní a může se provádět při teplotách mezi -10 a 150 °C, zvláště mezi 0 a 50 °C. Jako zvláště výhodné se osvědčily teploty mezi 20 a 40 °C.

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

Sloučeniny vzorce I ($R_2 = H$) se v průběhu reakce často vylučují ve formě svých špatně rozpustných adičních solí s kyselinami; s výhodou je možno po skončení reakce ještě přidat vhodné rozpouštědlo k vysrážení produktu. Jako vhodná srážecí činidla se použijí například uhlovodíky jako benzen, toluen, cyklohexan nebo heptan, nebo tetrachlormethan; zvláště se osvědčily alkylestery kyseliny octové jako ethylacetát nebo n-butylacetát, nebo dialkylethery jako diethylether, diisopropylether, di-n-butylether nebo terc-butylmethylether. Jestliže po ukončení reakce zůstává reakční směs v roztoku,

mohou se soli sloučenin vzorce I ($R_2 = H$) po případném zahuštění reakčního roztoku vysrážet jedním ze jmenovaných srážecích činidel. Roztok reakční směsi se může také s výhodou vnášet za míchání do roztoku jednoho ze jmenovaných srážecích činidel. Protože reakce sloučenin vzorce II s thiomocovinami vzorce III probíhá prakticky kvantitativně, jsou získané surové produkty většinou již analyticky čisté. Zpracování reakční směsi se může rovněž provést tak, že se reakční směs zalkalizuje přidáním organické báze jako například triethylaminu, diisobutylaminu, amoniaku, morfolinu, piperidinu nebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enu, a reakční produkt se po zahuštění přečistí chromatografií, například chromatografií na sloupci silikagelu. Vhodné eluenty jsou například směsi ethylacetátu s methanolem, směsi dichlormethanu s methanolem, směsi toluenu s methanolem nebo s ethylacetátem nebo směsi ethylacetátu s uhlovodíky jako je heptan. Pokud se surový produkt čistí posledně jmenovaným způsobem, může se z takto získané volné báze vzorce I ($R_2 = H$) připravit adiční sůl vzorce I ($R_2 = H$) s kyselinou tím způsobem, že se báze rozpustí nebo suspenduje v organickém protickém rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, propanol nebo isopropanol, nebo v organickém aprotickém rozpouštědle, jako je ethylacetát, diethylether, diisopropylether, terc-butylmethylether, dioxan, tetrahydrofuran, aceton nebo butan-2-on, a tato směs se podrobí reakci s přinejmenším ekvimolárním množstvím anorganické kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové, rozpuštěné v inertním rozpouštědle, jako například v diethyletheru nebo ethanolu, nebo jiné z výše uvedených anorganických nebo organických kyselin. Sloučeniny vzorce I ($R_2 = H$) se mohou překrystalovat z vhodného inertního rozpouštědla, jako je například aceton, butan-2-on, acetonitril nebo nitromethan. Zvláště výhodné je však přesrážení z rozpouštědla jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid, nitromethan nebo acetonitril, s výhodou z methanolu nebo ethanolu.

05.03.01

Sloučeniny vzorce I nebo Ib, ve kterých R₂ je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, nebo skupina (CH₂)_n-aryl, kde n se může rovnat nule až 5 a arylová skupina je definována jak je popsáno výše, se mohou získat následovně: buďto

aa) Adiční soli sloučenin vzorce I nebo Ib, ve kterých R₂ = H, se podrobí reakci v rozpouštědle vzorce R₂-OH, kde R₂ má výše uvedený význam, při teplotě -20 až 120 °C, s výhodou při -5 až 50 °C, po dobu 2 hodiny až 4 dny, s výhodou po dobu 4 hodiny až 2 dny,

nebo

ab) volné báze vzorce I nebo Ib, ve kterých R₂ = H, kde R₂ má stejný význam jak je popsáno výše, se podrobí reakci s ekvimolárním, méně než ekvimolárním, nebo katalytickým množstvím anorganické nebo organické kyseliny, popsané výše, nebo za přítomnosti kyselého iontoměniče, při teplotě -20 až 120 °C, s výhodou -5 až 50 °C, po dobu 2 hodiny až 4 dny, s výhodou po dobu 4 hodiny až 2 dny,

nebo

ac) reakce podle aa) a ab) se provedou v inertním aprotickém rozpouštědle, jako je dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan, heptan, benzen, toluen, acetonitril, nitromethan, dioxan, tetrahydrofuran, ethylenglykoldimethylether, diethylether, diisopropylether, terc-butylmethylether, aceton, butan-2-on nebo nižší alkylester kyseliny octové, jako například ethylacetát, za přidání 1 až 5, s výhodou 1,5 až 2 ekvivalentů sloučeniny vzorce R₂-OH,

nebo

ad) sloučeniny vzorce I nebo Ib, ve kterých R₂ = H, v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, dioxan, ethylenglykoldimethylether, nitromethan, acetonitril nebo dimethylformamid, dimethylacetamid nebo N-methyl-2-pyrrolidon, se převedou na alkoholát působením báze, jako

je například hydrid sodný, lithiumdiisopropylamid, KOH nebo uhličitán draselný, a tento alkoholát se pak podrobí reakci s alkylačním činidlem vzorce R_2-X , kde X je atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina $O-C(O)-CH_3$, skupina $O-C(O)-CF_3$, skupina $O-C(O)-C_6H_4-4-NO_2$, skupina $O-SO_2-CH_3$, skupina $O-SO_2-CF_3$, skupina $O-SO_2-C_6H_4-4-CH_3$, nebo skupina $O-SO_2-C_6H_4-4-NO_2$, při teplotě -20 až 150 °C, s výhodou při teplotě -15 až 50 °C, po dobu 10 minut až 2 dny, s výhodou po dobu 20 minut až 12 hodin.

Sloučeniny vzorce I nebo Ib, ve kterých $R_2 \neq H$, které byly získány jak je popsáno výše v bodech aa) až ad), buď vypadnou z reakční směsi jako málo rozpustná adiční sůl s kyselinou - pak se odsají, promyjí se malým množstvím rozpouštědla, použitého při reakci, a vysuší se - nebo zůstanou v roztoku. Mohou se přečistit tím způsobem, že se reakční směs po utvoření etheru vzorce I nebo Ib, kde $R_2 \neq H$, neutralizuje anorganickou nebo organickou bází, například triethylaminem, a vzniklá směs se zahustí a nakonec se podrobí chromatografii na silikagelu. Takto získaná čistá báze vzorce I nebo Ib, kde $R_2 \neq H$, se může převést na adiční sůl s kyselinou, jak je popsáno výše pro sloučeniny vzorce I nebo Ib, kde $R_2 = H$.

Sloučeniny vzorce I nebo Ib, kde R_2 je skupina $C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $C(O)-(C_3-C_6)$ -cykloalkyl, nebo skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -aryl, přičemž arylová skupina může být fenylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina nebo furylová skupina a n je definováno výše, je možno získat následovně:

budto

ba) postupy, popsanými v bodech aa) až ac), s tím rozdílem, že se místo sloučeniny R_2-OH použije sloučenina R_2-COOH , přičemž R_2 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, nebo skupina $(CH_2)_n$ -aryl, přičemž n a arylová skupina mají stejný význam jako je popsáno výše, a při reakci se použije 1 až 2 ekvivalenty sloučeniny R_2-COOH , s výhodou 1,5

ekvivalentu sloučeniny $R_2\text{-COOH}$ a nepřidá se anorganický nebo organický kyselý katalyzátor, popsaný v bodech aa) až ac), ale použije se s výhodou kyselý iontoměnič,

nebo

bb) sloučenina vzorce I nebo Ib, kde $R_2 = \text{H}$ (volná báze), se podrobí reakci se sloučeninou vzorce $R_2\text{-COOH}$, kde R_2 je skupina $\text{C(O)}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{C(O)}-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkyl}$, nebo skupina $\text{C(O)}-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, přičemž arylová skupina a n mají stejný význam jako je popsáno výše, a to například ve smyslu Mitsunobuovy reakce (O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1), čímž se získá sloučenina vzorce I nebo Ib, kde R_2 není rovno H,

nebo

bc) sloučenina vzorce $R_2\text{-C(O)-Cl}$ nebo $R_2\text{-C(O)-Br}$ nebo $R_2\text{-C(O)-O-(O)C-C-R}_2$ se podrobí reakci se sloučeninou vzorce I nebo Ib, kde $R_2 = \text{H}$, ve smyslu esterifikace alkoholu (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, sv. E5, str. 656-715).

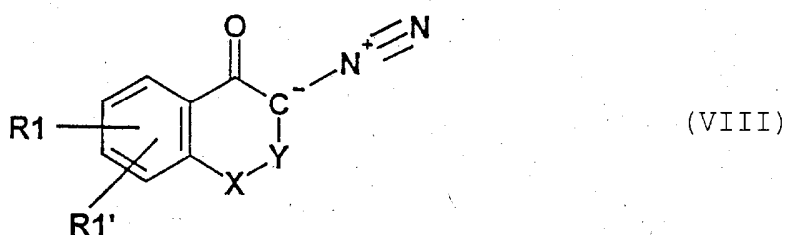
Sloučeniny vzorce I nebo Ib, kde $R_2 \neq \text{H}$, které se získají jak je popsáno výše v bodech ba) až bc), vypadnou buďto jako málo rozpustná adiční sůl s kyselinou - pak se odsají, promyjí se malým množstvím rozpouštědla a vysuší se - nebo zůstanou v roztoku. Mohou se přechistit tím způsobem, že se reakční směs po utvoření esteru vzorce I nebo Ib, kde R_2 není H, neutralizuje anorganickou nebo organickou bází, například uhličitánem draselným nebo triethylaminem, výsledná směs se zahustí a pak se podrobí chromatografii na silikagelu. Takto získanou čistou bází vzorce I nebo Ib, kde R_2 není H, je pak možno převést na adiční sůl s kyselinou, jak je popsáno pro sloučeniny vzorce I nebo Ib, kde $R_2 = \text{H}$.

Výchozí sloučeniny vzorce III jsou většinou popsány v literatuře (viz Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie,

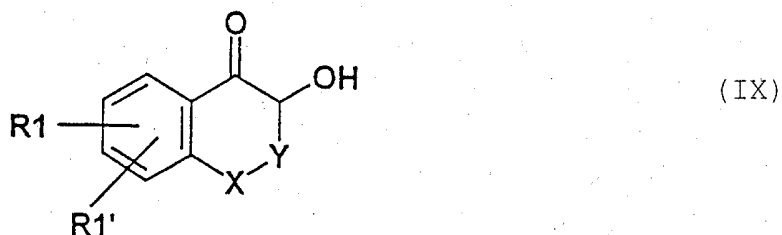
sv. 9, str. 384, 4. vydání, 1955; nebo spis DOS 2640358 (16.03.1978).

Ve sloučeninách vzorce II přicházejí v úvahu jako zbytek aktivovaného esteru Z například: atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina $O-C(O)-C_6H_4-4-NO_2$, skupina $O-SO_2-CH_3$, skupina $O-SO_2-CF_3$, skupina $O-SO_2-C_6H_4-4-CH_3$, skupina $O-SO_2-C_6H_4$. Tyto sloučeniny se mohou připravit více metodami:

ca) Diazoketony obecného vzorce VIII

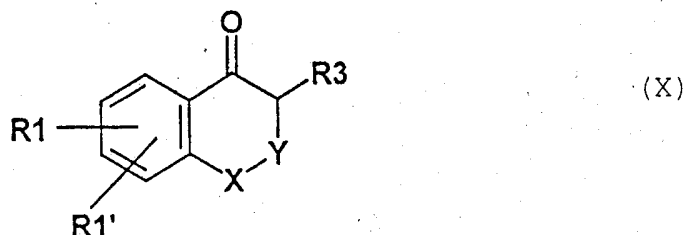


se mohou převést na sloučeniny obecného vzorce II ($Z = Cl, Br, J; R_3 = H$) působením halogenovodíkových kyselin. Tento postup i některé sloučeniny vzorce II jsou známe z literatury (například J. Am. Chem. Soc. 80, 2255 (1958); J. Indian Chem. Soc. 42, 115 (1965)), a je takto možno připravit a reagovat další sloučeniny vzorce II. Diazoketony obecného vzorce VIII se dále mohou známým postupem převést přes hydroxysloučeniny obecného vzorce IX



na odpovídající sloučeniny vzorce II ($R_3 = H$).

cb) Protože postupy popsané v bodu ca) vedou jen ke sloučeninám obecného vzorce II, ve kterých R_3 je omezeno jenom na atom vodíku, je možno sloučeniny vzorce II připravit s výhodou tak, že sloučenina obecného vzorce X



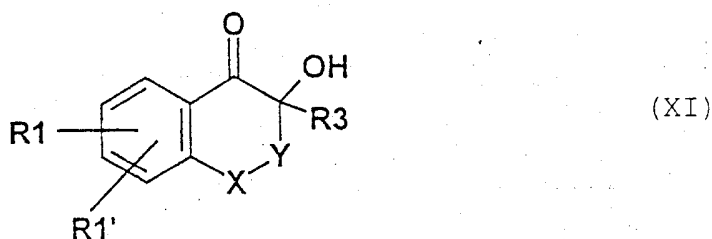
se podrobí reakci s vhodným halogenačním činidlem, jako je například elementární chlor nebo brom, sulfurylchlorid, monochlormočovina, N-chlorsukcinimid, bromid měďnatý, komplex bromu s dioxanem, nebo N-bromsukcinimid, za podmínek, popsanych v literatuře. Snadno přístupné sloučeniny vzorce X jsou buďto známé nebo se dají připravit podle postupů, popsanych v literatuře.

Jako halogenační činidla přicházejí v úvahu například elementární chlor, sulfurylchlorid, monochlormočovina, N-chlorsukcinimid, komplex bromu s dioxanem, N-bromsukcinimid, ale zvláště elementární brom nebo bromid měďnatý. Při halogenaci bromem se s výhodou brom, který je popřípadě rozpuštěn v inertních rozpouštědlech, přikapává k roztoku nebo suspenzi ekvimolárního množství sloučeniny vzorce X v inertním rozpouštědle. Jako inertní rozpouštědla přicházejí v úvahu například halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, trichlormethan nebo 1,2-dichlorethan, ale zvláště ledová kyselina octová nebo nižší ester kyseliny octové, nebo směsi uvedených rozpouštědel. Reakční teplota se pohybuje mezi 0 a 50 °C, s výhodou mezi 10 a 35 °C. Halogenace ketonů je katalyzována kyselinami; proto je výhodné přidat do reakční náklady katalytická množství kyseliny, například kyseliny bromovodíkové, nebo po přikapání malého množství bromu zahřát reakční směs až do odbarvení a pak teprve pokračovat v bromaci.

Při bromaci sloučenin vzorce X bromidem měďnatým je možno postupovat analogicky jak je popsáno v publikacích J. Org. Chem. 29, 3459 (1964) nebo J. Org. Chem. 40, 1990 (1975).

Jako chlorační činidlo je zvláště vhodný sulfurylchlorid, kterým se působí obvyklým způsobem na roztok nebo suspenzi sloučeniny vzorce X v rozpouštědle, jako je například trichlorethan nebo tetrachlorethan, nebo ether jako diethylether nebo terc-butylmethylether, při teplotě mezi 20 a 80 °C. Pak se reakční směs rozloží ledovou vodou a zpracuje se obvyklým způsobem. Když se jako halogenační činidlo použije chlor, do roztoku sloučeniny vzorce X v polárním rozpouštědle, například v kyselině octové, dimethylformamidu nebo N-methyl-2-pyrrolidonu, se napřed uvádí plynný chlorovodík jako katalyzátor, a pak se při teplotě 0 až 25 °C uvádí ekvivalentní množství chloru. Reakční doba je 2 až 24 hodiny. Potom se reakční směs rozloží ledovou vodou a zpracuje se obvyklým způsobem. Jestliže se ke chloraci použije jako chlorační činidlo N-chlorsukcinimid, sloučeniny vzorce X se podrobí reakci s 1 až 2 ekvivalenty N-chlorsukcinimidu, s výhodou v polárním rozpouštědle jako je například ledová kyselina octová, za přídavku katalytického množství kyseliny solné při teplotě přibližně 50 °C po dobu 2 až 12 hodiny. Po rozkladu ledovou vodou se reakční směs zpracuje obvyklým způsobem.

cc) Sloučeniny vzorce II se mohou připravit ještě tím způsobem, že α -hydroxyketony obecného vzorce XI



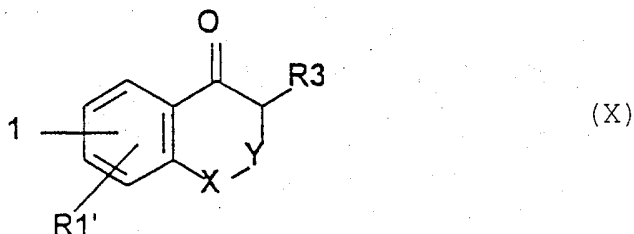
které jsou buďto známe (Chem. Ber. 83, 390) nebo se mohou připravit běžnými způsoby, se o sobě známým způsobem podrobí reakci s aktivovanými deriváty organických nebo anorganických

kyselin, jako je chlorid kyseliny methansulfonové, chlorid kyseliny trifluormethansulfonové, chlorid kyseliny ethansulfonové, chlorid kyseliny benzensulfonové, chlorid kyseliny p-toluensulfonové, thionylbromid, fosfortrichlorid, fosfortribromid, fosforoxychlorid, nebo chlorid kyseliny p-nitrobenzoové.

Roztok nebo suspenze sloučenin vzorce II, získaný jednou z uvedených metod, se zahustí, s výhodou za sníženého tlaku, a sloučeniny vzorce II se přečistí krystalizací z inertního rozpouštědla, jako je například benzen, toluen, tetrachlormethan, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, cyklohexan, hexan, nebo heptan. Jiný způsob čištění spočívá v tom, že se reakční směs podrobí chromatografii přes sloupec silikagelu, přičemž se jako eluent s výhodou použije heptan, diethylether, terc-butylmethylether, toluen, ethylacetát nebo jejich směsi.

Získané sloučeniny vzorce II se také mohou použít v dalším kroku i bez čistících operací.

Sloučeniny vzorce X



kde R3 není atom vodíku, se mohou připravit různými způsoby:

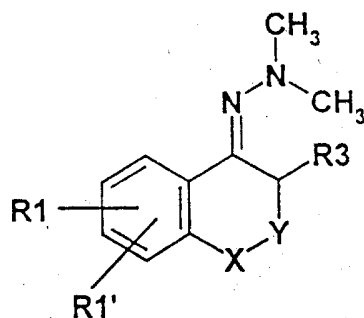
da) Sloučeniny vzorce X, kde R3 je atom fluoru, se mohou připravit například tak, že sloučeniny vzorce X, kde R3 je atom vodíku, se podrobí reakci s elektrofilním fluoračním činidlem. Jako elektrofilní fluorační činidla jsou vhodné (viz též: W.E. Barnette, J. Am. Chem. Soc. 106, 452-454 (1984)). například: 1-fluor-2,4,6-trimethylpyridiniumtriflát, 3,5-dichlor-1-fluorpyridiniumtriflát, 1-fluorpyridiniumtriflát, 1-fluorpyridiniumtetrafluoroborát, 1-fluorpyridiniumpyridin heptafluorodiborát, N-fluor-N-methyl-p-toluensulfonamid, N-fluor-N-propyl-p-toluensulfonamid,

N-fluorbenzensulfonamid, N-fluorbenzensulfonimid (NFSi), nebo 1-fluor-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktan-bis(tetrafluoroborát) (NFTh). Fluorační reakce se provádí například tak, že se k roztoku nebo suspenzi sloučeniny vzorce X, kde R₃ je atom vodíku, v nepolárním aprotickém rozpouštědle, jako je benzen, toluen, hexan nebo heptan, nebo v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, dimethylformamid, acetonitril, diethylether nebo terc-butylmethylether, nebo v jejich směsi, přidá ekvivalentní množství báze, jejímž působením se převede sloučenina vzorce X (R₃ = H) na enolát sloučeniny vzorce X (R₃ = H). Vhodná báze pro tuto reakci je n-butyllithium, kaliumhexamethyldisilazan, natriumhexamethyldisilazan, hydrid sodný, hydrid draselný, terc-butoxid draselný, methyllithium, nebo tetra-n-butylamoniumhydroxid. Vhodná reakční teplota je -78 až 25 °C. K roztoku nebo suspenzi takto utvořeného enolátu sloučeniny vzorce X (R₃ = H) se pak při teplotě -78 až +100 °C, s výhodou při teplotě -50 až +80 °C, přikapou 1 až 2 ekvivalenty, s výhodou 1,5 ekvivalentu, jednoho z výše uvedených fluoračních činidel, rozpuštěného v jednom z výše uvedených rozpouštědel nebo v jejich směsi, s výhodou v toluenu nebo dichlormethanu. Pořadí přidávání reaktantů může být i obrácené, t.j. roztok nebo suspenze enolátu sloučeniny vzorce X (R = H) se při udané teplotě přikape k roztoku fluoračního činidla. Podle zvolené reakční teploty je reakce ukončena po 15 minutách až 48 hodinách. Reakce se též s výhodou může provést analogicky, jak popsali E. Differing a H. Ofner (Synlett 187-189 (1991)), zvláště v případě N-fluorbenzensulfonimidu, a to tak, že se připraví nejdříve trimethylsilylenolether sloučeniny vzorce X, kde R₃ je atom vodíku, (například reakcí s trimethylsilylbromidem nebo s trimethylsilylesterem kyseliny trifluormethansulfonové v toluenu při teplotě -78 až 80 °C, za přidání jednoho ekvivalentu báze, jako je například triethylamin) a pak se přidá při teplotě místnosti roztok fluoračního činidla

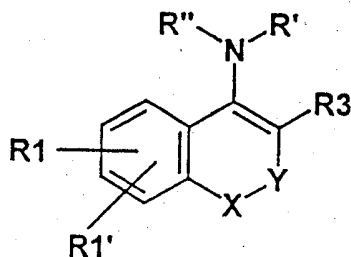
v toluenu nebo dichlormethanu, načež po přibližně 12 hodinách (při teplotě místnosti) se reakční směs zpracuje. Zpracování reakční směsi se může provést tak, že po neutralizaci přebytku přidané báze se reakční směs zahustí, odparek se smíchá s ethylacetátem nebo heptanem a promyje se zpola koncentrovaným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší nad síranem hořečnatým a zahustí se. Reakční produkt se může vyčistit buďto krystalizací z rozpouštědla jako je hexan nebo heptan, nebo také chromatografií na sloupci silikagelu, přičemž jako eluenty se použijí například směsi dichlormethanu s heptanem nebo ethylacetátu s heptanem.

Reakce s 1-fluor-4-hydroxy-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktan-bis(tetrafluoroborátem) (NFTh) se může rovněž provést tak, že se keton použije jako takový, bez převedení na enolát nebo enolsilylether.

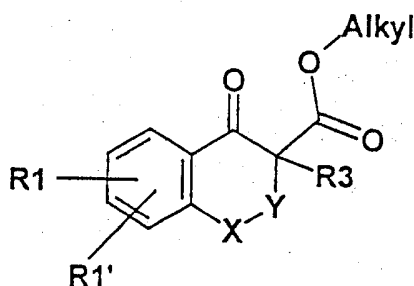
db) Sloučeniny vzorce X, kde R₃ je (C₁-C₆)-alkylová skupina nebo skupina (CH₂)_n-aryl a kde n může být rovno 1 až 5 a arylová skupina je definována výše, mohou být připraveny například tak, že se na sloučeniny vzorce X, kde R₃ je atom vodíku, působí silnou bází a alkylačním činidlem obecného vzorce R₃-X, kde X může být atom bromu, atom jodu, skupina O-C(O)-C₆H₄-4-NO₂, skupina O-SO₂-CH₃, skupina O-SO₂-CF₃, skupina O-SO₂-C₆H₄-4-CH₃ nebo skupina O-SO₂-C₆H₄. Aby se zajistilo, že při této alkylnaci proběhne pouze žádaná monoalkylace, sloučeniny vzorce X (R₃ = H) se napřed s výhodou přemění například na sloučeniny vzorce XII, XIII nebo XIV.



(XII)



(XIII)



(XIV)

Sloučeniny typu XII ($R_3 = H$) se mohou připravit podle F. Henina a spol. (Tetrahedron 50, 2849-2864 (1994)). Sloučeniny typu XIII ($R_3 = H$), kde $R'-R''$ může být skupina $-(CH_2)_4-$, skupina $-(CH_2)_5-$, skupina $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$, je možno připravit podle Storka a spol. (J. Am. Chem. Soc. 85, 207 (1963)). Sloučeniny vzorce XIV ($R_3 = H$) jsou přístupné s použitím metod, známých z literatury (viz například P.W. Hickmott, Chem. Ind. (London), 731 (1974)). Sloučeniny typů XII a XIV ($R_3 = H$) se pak mohou působením silné báze převést na své anionty, které se podrobí reakci s alkylačním činidlem obecného vzorce R_3-X , kde R_3 a X jsou definovány výše, čímž se získají žádané sloučeniny vzorce XII a XIV, kde $R_3 = H$. Kyselou hydrolýzou hydrazonu XII nebo hydrolýzou a dekarboxylací β -ketoesteru XIV se získají sloučeniny vzorce X podle vynálezu, kde $R_3 = H$. Sloučeniny vzorce XIII ($R_3 = H$) se mohou v inertním rozpouštědle, jako je trichlormethan nebo toleun, po přidání báze, jako je triethylamin, podrobit reakci s alkylačním činidlem obecného vzorce R_3-X , načež se

vzniklý α -alkylovaný enamin vzorce XIII přemění kyselou hydrolýzou na sloučeninu vzorce X, kde $R_3 = H$.

Sloučeniny vzorce X, kde R_3 je skupina $COOCH_3$, skupina $COOCH_2CH_3$, skupina $COOH$, skupina $CONH_2$, skupina $CONHCH_3$, nebo skupina $CON(CH_3)_2$, se mohou připravit přes sloučeniny vzorce XII a vzorce XIII podle popsaných postupů, například reakcí s $Cl-C(O)-O-CH_2-CH_3$.

dd) Sloučeniny obecného vzorce X, kde R_3 je skupina CN , se mohou připravit podle literatury (M.E. Kuehne, J. Org. Chem. 81, 5400-5404 (1959)) reakcí sloučeniny vzorce XIII s chlorkyanem.

de) Sloučeniny obecného vzorce X, kde R_3 je skupina $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, se mohou připravit podle literatury (J. Chan Lee a spol., Synth. Commun. 27, 4085-4090 (1997)), z výchozích sloučenin obecného vzorce X, kde R_3 je atom vodíku, a to tak, že se sloučenina vzorce X ($R_3 = H$) v acetonitrilu zahřívá pod zpětným chladičem s [hydroxy(p-nitrobenzen-sulfonyloxy)jod]benzenem (HNJB) po dobu 2 až 6 hodiny a vzniklý meziprodukt se po odstranění rozpouštědla přímo podrobí za zvýšené teploty reakci s alkoholem obecného vzorce R_3-OH , kde R_3 má výše uvedený význam.

df) Analogicky se dají připravit i sloučeniny obecného vzorce X, kde R_3 je skupina $O(O)CCH_3$. V tomto případě se meziprodukt, popsaný v bodu de), převede v kyselině octové za přítomnosti katalytického množství uhličitanu stříbrného na sloučeninu vzorce X, kde R_3 je skupina $O(O)CCH_3$.

dg) Sloučeniny obecného vzorce X, kde R_3 je skupina N_3 , se mohou připravit buďto z odpovídajících sloučenin vzorce X, kde R_3 je atom chloru nebo atom bromu, nukleofilní výměnou s azidem (K. Van Sant, M.S. South, Tetrahedron Lett. 28, 6019 (1987)), nebo lépe analogicky jak popsali T. Patonay a R.V. Hoffman (J. Org. Chem. 59, 2902-2905 (1994)) z enolacetátů sloučenin X ($R_3 = H$) nebo z enaminů sloučenin X (sloučeniny

vzorce XIII ($R_3 = H$) přes α -tosyloxyketon, a následnou reakcí s azidem sodným.

dh) Sloučeniny vzorce X, kde R_3 je (C_2-C_6) -alkynylová skupina, je možno připravit přes 1,3-dikarbonylové sloučeniny obecného vzorce XIV. Analogicky podle literatury (M. Ochiai, T. Ito, Y. Takaoka, Y. Masaki, M. Kunishima, S. Tani, Y. Nagao, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 118-119 (1990)) se sloučeniny vzorce XIV ($R_3 = H$) mohou napřed převést na odpovídající ethanolátový anion působením silné báze, jako je terc-butoxid draselný v terc-butylalkoholu nebo terc-butoxid draselný v tetrahydrofuranu nebo hydrid sodný v tetrahydrofuranu, načež se tento anion podrobí reakci s ethinyl(fenyl)jodonium-tetrafluoroborátem za tvorby sloučenin vzorce XIV, kde R_3 je (C_2-C_6) -alkynylová skupina.

di) Sloučeniny obecného vzorce X, kde R_3 je skupina $SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $SO_2-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $SO-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $SO-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $S-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $S-(CH_2)_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 3, se mohou připravit podle metod, popsanych v literatuře, a to tak, že se sloučeniny vzorce X ($R_3 = H$) převedou na enolátový anion působením silné báze, jako je lithium-diisopropylamid, ve směsi rozpouštědel jako hexan-pyridin, a tento anion se pak při nízké teplotě podrobí reakci s odpovídajícím dialkyldisulfidem, di(aralkyl)-disulfidem nebo difenyldisulfidem. Tímto způsobem připravené sloučeniny vzorce X, kde R_3 je skupina $S-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $S-(CH_2)_n$ -fenyl a n je rovno nule až 3, se mohou dále převést oxidací kyselinou perselenovou na odpovídající sulfoxidy (R_3 je skupina $SO-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $SO-(CH_2)_n$ -fenyl (J. Drabowicz, M. Mikolajczyk, Synthesis 1978, 758)), a reakcí s 30%ním peroxidem vodíku nebo reakcí s kyselinou m-chlorperbenzoovou v dichlormethanu na odpovídající sulfony (R_3 je skupina $SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, nebo skupina $SO_2-(CH_2)_n$ -fenyl).

Sloučeniny vzorce X ($R_3 = H$), které slouží jako výchozí látky pro přípravu sloučenin vzorce II, kde R_3 je atom vodíku, atom fluoru, skupina CN, skupina N_3 , skupina $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, (C_1-C_6) -alkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -aryl, kde n se může rovnat nule až 5 a aryl může být fenylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina nebo furylová skupina; (C_2-C_6) -alkinylová skupina, skupina $SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $SO_2-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $SO-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $SO-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $S-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $S-(CH_2)_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 3, skupina $C(O)OCH_3$, skupina $C(O)OCH_2CH_3$, skupina $C(O)OH$, skupina $C(O)NH_2$, skupina $C(O)NHCH_3$, skupina $C(O)N(CH_3)_2$, skupina $O(O)CCH_3$, a Z má výše uvedený význam, jsou komerčně dostupné, nebo se dají různými způsoby připravit analogicky podle údajů v literatuře (Schéma 1):

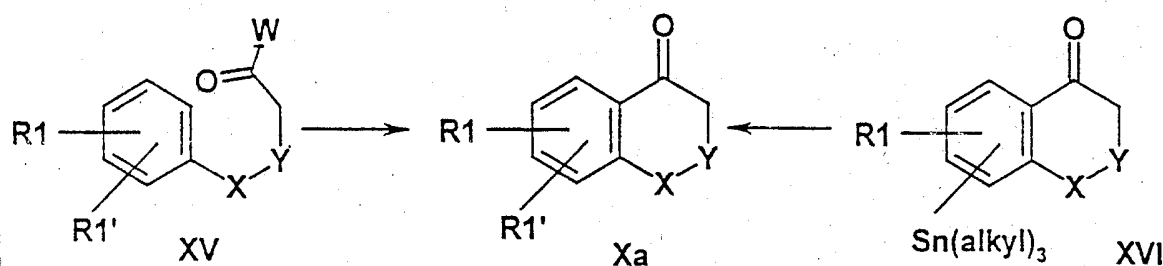


Schéma 1

ea) Sloučeniny obecného vzorce XV, kde R_1 , R_1' , X a Y mají výše uvedený význam a kde W je substituent, aktivující karbonyl, jako je atom halogenu, například atom chloru nebo bromu, nebo skupina $O-R''$ nebo skupina $O-C(O)-R''$, kde R'' je alkylová skupina, například methylová skupina, nebo arylová skupina, například fenylová skupina, je možno metodami, popsány v literatuře (viz například Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, sv. VII/2a, str. 111 a násl.), cyklizovat působením protonových kyselin nebo Lewisových kyselin na odpovídající cyklické sloučeniny obecného vzorce Xa.

eb) Sloučeniny obecného vzorce X a Xa, kde R1 a/nebo R1' je skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-fenyl, skupina SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO-fenyl, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-fenyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, nebo skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, se mohou připravit metodami popsány v literatuře (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, sv XI/1, str. 422 a násl. a 475 a násl., Thieme Verlag, Stuttgart), a to tak, že se patřičně substituované sloučeniny vzorce X nebo Xa, kde R1 a/nebo R1' je skupina NO₂, podrobí redukci například působením vodíku a Raneyova niklu v rozpouštědle, jako je například ethanol nebo ledová kyselina octová, nebo působením zinku v ledové kyselině octové, nebo působením cínu nebo chloridu cínatého v kyselině solné, čímž vzniknou aminy vzorce X nebo Xa, kde R1 a/nebo R1' je skupina NH₂, ty se pak diazotují dusitanem sodným v kyselině solné a reakcí s CuCl₂ a SO₂ v ledové kyselině octové se dále převedou na odpovídající chloridy sulfonových kyselin. Ty se mohou za standardních podmínek převést redukcí v alkalickém prostředí na odpovídající sulfinové kyseliny, které se známými metodami převedou na sloučeniny vzorce X a Xa, kde R1 a/nebo R1' je skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-fenyl, skupina SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO-fenyl, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-fenyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, nebo skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂.

Sloučeniny vzorce X nebo Xa, kde R1 a/nebo R1' je skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina O-CH₂-CF₃, skupina O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluóru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃,

skupinou $O-CH_2-Ph$, skupinou NH_2 nebo skupinou $N(COOCH_2Ph)_2$; skupina $O-(CH_2)_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina $S-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina S -fenyl, skupina $S-(CH_2)_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 6, jsou přístupné standardními metodami ze sloučenin vzorce X nebo Xa , kde R_1 a/nebo R_1' je atom fluoru nebo atom bromu, a to nukleofilní výměnou ve sloučeninách obecného vzorce R_1-M nebo $R_1'-M$, kde R_1 a R_1' mají výše uvedený význam a M je atom alkalického kovu, jako například sodíku, nebo čtyřikrát substituovaný atom dusíku, jako například $(n-Bu)_4N$. Za tím účelem se například sloučenina vzorce X nebo Xa , kde R_1 a/nebo R_1' je atom fluoru, podrobí reakci, s výhodou v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, N,N -dimethylacetamid, N -methyl-2-pyrrolidon nebo dimethylsulfoxid, se sloučeninou vzorce R_1-H nebo $R_1'-H$, kde R_1 a R_1' jsou definovány výše, za přidání báze, jako je například uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydrid sodný, kaliumhexamethyl-disilazan, hydroxid draselný, hydroxid sodný, uhličitan cesný nebo tetra- n -butylamoniumhydroxid, při teplotě 50 až 150 °C, načež se reakční směs obvyklým způsobem zpracuje.

Takové sloučeniny jsou rovněž přístupné tím způsobem, že se sloučeniny vzorce X nebo Xa , kde R_1 a/nebo R_1' je atom bromu, podrobí reakci se sloučeninami vzorce R_1-H a/nebo $R_1'-H$ za podmínek katalýzy fázovým přenosem (E.V. Dehmlow, S.S. Dehmlow, Phase Transfer Catalysis, 2. vydání, Verlag Chemie, Weinheim, 1983), například za použití katalyzátoru jako je Aliquat 336 ve směsi toluenu s 50%ním vodným hydroxidem sodným, nebo za použití 15-crownu-5 ve směsi toluenu s 50%ním vodným hydroxidem sodným, po dobu přibližně 2 hodiny, načež se reakční směs obvyklým způsobem zpracuje (A.J. Serio Duggan, E.J.J. Grabowski, W.K. Russ: Synthesis 573-575 (1980); A. Ohta, Y. Iwasaki, Y. Akita: Synthesis 828-829 (1982); W. Chin-Hsien, L. Xiang-Te, C. Xiao-Hun: Synthesis

858-861 (1982); H. Alsaïdi, R. Gallo, J. Metzger: Synthesis 921-924 (1980)).

Po obvyklém zpracování se tak mohou izolovat sloučeniny obecného vzorce X nebo Xa, kde R1 a/nebo R1' je skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina O-CH₂-CF₃, skupina O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂; skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-fenyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6.

Sloučeniny obecného vzorce X nebo Xa, kde R1 a/nebo R1' je skupina CN, je možno získat standardními metodami (L. Friedman, H. Shechter, J. Org. Chem. 26, 2522-2524 (1961)), například ze sloučenin vzorce X a Xa, kde R1 a/nebo R1' je atom chloru nebo atom bromu, a to nukleofilní substitucí kyanidem kovu, jako je například kyanid sodný, kyanid draselný nebo kyanid měďný. Jako rozpouštědlo se použije s výhodou polární aprotické rozpouštědlo jako dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methyl-2-pyrrolidon nebo dimethylsulfoxid. Vhodná reakční teplota je 150 až 200 °C.

ec) Sloučeniny obecného vzorce XV a Xa, kde R1 a/nebo R1' jsou popřípadě substituovaná arylová nebo heteroarylová skupina, se mohou připravit známými metodami z odpovídajících sloučenin vzorce XV a Xa, kde R1 a/nebo R1' je atom bromu, atom jodu nebo trifluormethansulfonyloxylová skupina. Analogicky jak popsali N. Miyaura a A. Suzuki (Chem. Rev. 95, 2457-2483 (1995)) nebo T. Oh-e, N. Miyaura a A. Suzuki (J. Org. Chem. 58, 2201-2208 (1993)), mohou se takové sloučeniny připravit z výchozích brom(hetero)arylů nebo jod(hetero)arylů nebo z (hetero)aryltriflátů vzorce XV nebo

Xa, kde R1 a/nebo R1' jsou atom bromu, atom jodu nebo trifluormethansulfonyloxylová skupina, a to reakcí s arylboronovými kyselinami nebo estery alkylboronových kyselin nebo s arylbordialkyly obecného vzorce R1-B nebo R1'-B, kde R1 a/nebo R1' může být arylová skupina, popřípadě substituovaná, jako například fenylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina nebo furylová skupina, a B je skupina, obsahující bor, jako je skupina B(OH)₂, skupina B(OCH₃)₂, skupina B(O-(CH₂)₃-O), skupina B(OC(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O), nebo skupina B(CH₂-CH₃)₂. Kondenzační reakce se provádí za přítomnosti organické báze, jako je například triethylamin, nebo anorganické báze, jako je například hydroxid sodný, uhličitán sodný, hydrogenuhličitán sodný, uhličitán draselný, fosforečnan draselný, hydroxid barnatý, fluorid cesný nebo tetrabutylamoniumfluorid, ve směsi rozpouštědel, jako je například směs toluenu s vodou nebo směs acetonu s vodou nebo směs dimethoxyethanu s vodou, nebo v rozpouštědlech jako je toluen, benzen, dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dioxan, aceton nebo dimethylformamid, a za přídavku palladiového katalyzátoru při teplotě 20 až 150 °C. Jako palladiové katalyzátory přicházejí v úvahu například: Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, komplex palladium(II)-[1,1'-bis-(difenylfosfino)ferrocen]chloridu a methylenchloridu, Pd[P(2-methoxyfenyl)₃]₄ nebo Pd(DBA)₂/[(MeO)₃C₆H₂]PPh₂ (DBA je dibenzylidenaceton).

ed) Kromě toho se mohou sloučeniny vzorce XV a Xa, kde R1 a/nebo R1' je arylová skupina nebo heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná, připravit také z odpovídajících sloučenin vzorce XV a Xa, kde R1 a/nebo R1' je skupina obsahující bor, jako je skupina B(OCH₃)₂ nebo skupina B(OC(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O). Tyto sloučeniny je možno připravit analogicky jak popsal T. Ishiyama a spol. (J. Org. Chem. 60, 7508-7510 (1995)) nebo M. Murata a spol. (J. Org. Chem. 62, 6458-6459 (1997)) ze sloučenin vzorce XV a Xa, kde R1 a/nebo

R1' je atom bromu nebo atom jodu, a to reakcí s pinakol-
 esterem kyseliny diboronové $[(Me_4C_2O_2)BB(O_2C_2Me_4)]$, nebo reakcí
 s 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolanem. Jako rozpouštědlo
 se s výhodou použije dimethylsulfoxid, dimethylformamid,
 dioxan nebo toluen, nebo jejich směsi. Reakční teplota je
 přibližně 80 až 100 °C. Do reakční směsi se přidává slabá
 báze, jako například octan draselný, a palladiový
 katalyzátor, jako například komplex palladium(II)-[1,1'-bis-
 (difenylfosfino)ferrocen]chloridu a methylenchloridu, nebo
 $PdCl_2(PPh_3)_2$. Takto získané sloučeniny vzorce XV a Xa, kde R1
 a/nebo R1' je skupina obsahující bor, jako je skupina $B(OCH_3)_2$
 nebo skupina $B(OC(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O)$, se pak mohou kondenzovat
 se sloučeninou R1-Br, R1-I, nebo R1-OTf, postupem, popsáním
 v bodu ec), za vzniku sloučenin vzorce XV a Xa, kde R1 a/nebo
 R1' je arylová nebo heteroarylová skupina, popřípadě
 substituovaná.

Sloučeniny vzorce XV a Xa, kde R1 a/nebo R1' jsou skupina,
 obsahující bor, jako je skupina $B(OH)_2$, skupina $B(OCH_3)_2$,
 skupina $B(O-(CH_2)_3-O)$, skupina $B(OC(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O)$, nebo
 skupina $B(CH_2-CH_3)_2$, se ze sloučenin vzorce XV nebo Xa, kde R1
 a/nebo R1' je atom bromu nebo jodu, dají připravit i jiným
 způsobem. Za tím účelem se podle metody, popsané v literatuře
 (například B.M. Ishikura a spol., Chem. Pharm. Bull. 33,
 4755-4763 (1985)), arylhalogenidy nebo heteroarylhalogenidy
 vzorce XV nebo Xa, ve kterých se popřípadě chrání přítomná
 karbonylová funkce například ve formě acetalu, převedou
 reakcí s butyllithiem nebo lithiumdiisopropylamidem
 v tetrahydrofuranu při teplotě -78 °C na odpovídající
 lithiové sloučeniny, které se pak podrobí reakci s esterem
 kyseliny borité, jako je například trimethylester kyseliny
 borité, nebo s alkoxydiboranem, jako je například
 methoxydiethylboran, čímž se získají sloučeniny vzorce XV
 nebo Xa.

ee) Další metoda přípravy sloučenin vzorce Xa, kde R1 a/nebo R1' je arylová nebo heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná, se vyznačuje tím, že sloučeniny vzorce XVI, kde R1 má výše uvedený význam a Sn(alkyl)_3 je například Sn(n-butyl)_3 , popsané v literatuře (například J.K. Stille, *Angewandte Chemie*, 98, 504-519 (1986); T.N. Mitchell, *Synthesis* 803-815 (1992); T. Gan a spol., *Tetrahedron Lett.* 38, 8453-8456 (1997)), se podrobí reakci se sloučeninou R1'-Br nebo R1'-I, kde R1' je arylová nebo heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná, za katalýzy sloučeninami palladia, jako je například $\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, nebo $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, v rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran, toluen nebo dimethylformamid, při teplotě mezi 20 a 150 °C.

Organocínitité sloučeniny vzorce XVI jsou přístupné například z prekurzorů s bromovaným nebo jodovaným kruhem, a to reakcí se sloučeninami bistrilalkylcínu, jako je například bistributylcín ($\text{Bu}_3\text{SnSnBu}_3$), jak je popsáno v literatuře (J.K. Stille, *Angewandte Chemie*, 98, 504-519 (1986); T. Gan a spol., *Tetrahedron Lett.* 38, 8453-8456 (1997)). Při reakci se přidává palladiový katalyzátor, jako například $\text{Pd(PPh}_3)_4$. Jako rozpouštědlo může sloužit například toluen; reakční teplota se pohybuje mezi 20 a 110 °C. Mimo to se mohou organocínitité sloučeniny vzorce XVI, kde Sn(alkyl)_3 může být například $\text{Sn(CH}_3)_3$, získat analogicky podle metod, popsanych v literatuře (M. Gielen a spol., *Rev. Silicon Germanium Tin Lead Compd.* 3, 9 (1977); M. Gielen, *Rev. Silicon Germanium Tin Lead Compd.* 5, 6 (1981)), a to reakcí odpovídajících prekurzorů s bromovaným kruhem s natriumtrimethylstannátem při teplotě přibližně 0 °C.

ef) Sloučeniny vzorce Xa, kde R1 a/nebo R1' je arylová nebo heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná, se rovněž mohou získat tak, že sloučeniny vzorce Xa, kde R1 a/nebo R1' jsou atom bromu nebo atom jodu, se podrobí reakci

s aryltrialkylcínem nebo s heteroaryltrialkylcínem obecného vzorce $R1-Sn(alkyl)_3$ nebo $R1'-Sn(alkyl)_3$, kde $R1$ a $R1'$ je arylová nebo heteroarylová skupina, popřípadě substituovaná, za podmínek popsaných v bodu ee).

eg) Sloučeniny vzorce Xa, kde $R1$ a/nebo $R1'$ je

(C_2-C_6) -alkynylová skupina nebo (C_2-C_6) -alkenylová skupina, se mohou připravit podle metod, popsaných v literatuře, jak je popsáno v bodech ec) a ee), a to palladiem katalyzovanou přeměnou například trimethylsilylacetylenů nebo alkinů (K. Sonagashira a spol., Tetrahedron Lett. 4467 (1975); S. Takahashi a spol., Synthesis 627 (1980)), alkinylzinkbromidů (E. Negeshi a spol., J. Org. Chem. 62, 8957-8960 (1997)) nebo trialkylcínalkinů, trialkylcínvinyllderivátů nebo trialkylcínallyllderivátů, 1-alkenylboderivátů nebo vinylových sloučenin (A. Hassner a spol., J. Org. Chem. 49, 2546 (1984)) se sloučeninami vzorce Xa, kde $R1$ a/nebo $R1'$ je atom bromu, atom jodu nebo skupina OTf.

Roztok nebo suspenze sloučenin vzorce II, získaných podle některé z uvedených metod, se odpaří, s výhodou za sníženého tlaku, a sloučeniny vzorce II se přečistí krystalizací z inertního rozpouštědla, jako je například benzen, toluen, tetrachlormethan, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, cyklohexan, pentan, nebo heptan. Získané sloučeniny vzorce II se mohou také s výhodou použít bez dalších čistících operací v reakci s 1 až 1,5 násobným množstvím vhodné thiomocoviny vzorce III ve vhodném inertním rozpouštědle, jak je popsáno v bodu a).

Při přeměnách sloučenin vzorce IV způsobem podle bodu b) se pracuje se známými sloučeninami vzorce V v rozpouštědle. Jako takové rozpouštědlo jsou zvláště vhodné nižší alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, i nižší alkylestery kyseliny octové s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, jako například methylacetát a ethylacetát. Reakce se provádí obvykle v teplotním rozmezí 0 až 60 °C, s výhodou mezi 15 a 35 °C, přičemž reakční doba se pohybuje mezi 5 a 60 hodinami.

Sloučeniny vzorce I se mohou překrystalovat z vhodného inertního rozpouštědla, jako je například aceton, methyl-ethylketon, acetonitril nebo nitromethan. Zvláště výhodné je však srážení z rozpouštědla jako je například dimethylformamid, dimethylacetamid, nitromethan, acetonitril, methanol, ethanol, nebo isopropanol. Volné báze obecného vzorce I se mohou také s výhodou čistit chromatografií na silikagelu. Jako eluenty jsou vhodné směsi dichlormethanu s methanolem, ethylacetátu s heptanem, nebo ethylacetátu s methanolem.

Sloučeniny vzorce I se mohou popřípadě převést na své soli působením kyselin vzorce H-Z. Je přitom možno vnášet sloučeniny vzorce I do čistých kyselin při teplotě 0 až 40 °C, pokud jsou kapalné nebo pokud jejich teplota tání není o mnoho vyšší než 40 °C. Je však výhodné pracovat v rozpouštědle jako je voda, nebo v organickém rozpouštědle, jako je například dioxan, tetrahydrofuran, diethylether, diisopropylether, terc-butylmethylether, alkylacetát s alkylem, obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, acetonitril, nitromethan, aceton, methylethylketon nebo nižší alkohol o 1 až 4 atomech uhlíku. Na 1 mol sloučeniny I se při tom používá 1 až 1,5 molu kyseliny H-Z; může se použít i větší přebytek kyseliny. Vhodná teplota je 0 až 40 °C, zvláště 10 až 25 °C.

Při práci ve vodném roztoku se sloučeniny vzorce I při přidání kyseliny H-Z rychle rozpustí a jen zřídka dochází se odpovídající adiční sůl s kyselinou vyloučí. Pokud sůl podle vynálezu zůstane v roztoku, s výhodou se izoluje šetrným odpařením vody, zvláště lyofilizací. Při práci v organických rozpouštědlech se adiční soli s kyselinou po přidání kyseliny H-Z často vyloučí. Pokud se tak nestane, vyloučí se tyto soli, popřípadě po předcházejícím zahuštění, pomocí jedné z uvedených srážecích kapalin.

V některých případech adiční soli s kyselinami vypadávají ve formě viskózních olejů nebo amorfních sklovitých produktů, i když jsou velmi čisté. Tyto amorfní produkty se dají přimět ke

krystalizaci působením organického rozpouštědla při 40 až 80 °C. K tomu se hodí zvláště dialkylketony, jako je aceton nebo methylethylketon, nižší dialkylethery, acetonitril, nitromethan, a popřípadě také nižší alkoholy.

Adiční soli s kyselinami se působením bází mohou deprotonovat na sloučeniny obecného vzorce I. Jako báze připadají v úvahu například roztoky anorganických hydroxidů, jako je hydroxid lithný, hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid barnatý, uhličitany nebo hydrogenuhličitany, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný nebo hydrogenuhličitán draselný, amoniak a aminy, jako je triethylamin, diisopropylamin, dicyklohexylamin, piperidin, morfolin nebo methyldicyklohexylamin.

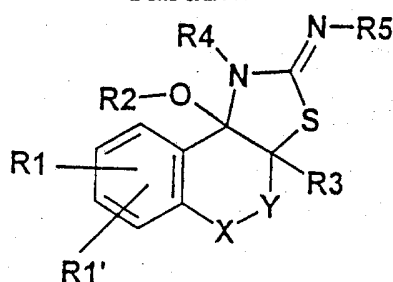
Při práci ve vodném prostředí se málo rozpustné volné báze sloučeniny vzorce I často vylučují a mohou se oddělit filtrací nebo extrakcí organickým rozpouštědlem, s výhodou ethylacetátem.

Jako organická reakční media jsou zvláště vhodné nižší alkoholy o 1 až 4 atomech uhlíku, s výhodou methanol, ethanol a isopropanol; může se však použít i ethylacetát, diethylether, tetrahydrofuran, dioxan, ethylenglykoldimethylether nebo dimethylformamid. Pracuje se při teplotě -35 až 60 °C, zvláště při 0 až 25 °C. Jestliže se použije organické rozpouštědlo, mísitelné s vodou, pak se volné báze vzorce I, po případném zahuštění reakční směsi, vyloučí přidáním vody. Při použití s vodou nemísitelného rozpouštědla se po reakci promyje reakční směs vodou a organické rozpouštědlo se odpaří.

Příklady provedení vynálezu

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

Tabulka 1



Vzorec I

Příklad	R1; R1'	R2	R3	R4	R5	X	Y	Sůl	T.t. [°C]
A1	5-SO ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	CH ₂	-	-	131
A2	5-SO ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	-	-	120
A3	6-SO ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	153
A4	5-SO ₂ -CH ₃ ; H	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂	-	-	172
A5	5-SO ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	159
A6	5-SO ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	> 240
A7	5-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	109
A8	5-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	164
A9	5-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	CH ₂	-	-	136
A10	5-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅ ; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	CH ₂	-	-	137
A11	5-SO ₂ -C ₆ H ₅ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	>200
A12	5-CN; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	169
A13	5-SO ₂ (C ₆ H ₃ -2,4-di-CH ₃); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	115
A14	5-S-(C ₆ H ₃ -2,4-di-CH ₃); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	138
A15	5-S-(C ₆ H ₃ -2,4-di-CH ₃); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	250
A16	7-S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	245
A17	7-SO ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	244
A18	5-SO ₂ -CH ₃ ; 6-S-C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	146
A19	5-SO ₂ -CH ₃ ; 6-SO ₂ -C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	160
A20	6-C ₆ H ₅ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	280
A21	6-C ₆ H ₅ ; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	CH ₂	-	HBr	140
A22	6-(3-CF ₃ -C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	199
A23	6-CN; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	283
A24	6-(thien-3-yl); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	197
A25	6-(3-F-C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	226
A26	6-(4-CH ₃ -C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	203
A27	6-(O-C ₆ H ₄ -4-Cl); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	249
A28	6-O-CH ₂ -CF ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	275
A29	6-(4-CF ₃ -C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	200

A30	6-(3,5-di-CF ₃ -C ₆ H ₃); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	300
A31	6-(3-Cl-C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	209
A32	6-(3-OCF ₃ -C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	269
A33	6-CH ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	274
A34	6-(4-Cl-C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	181
A35	5-C(CH ₃) ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	278
A36	6-(2-CF ₃ -C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	200
A37	6-(3-OCH ₃ -C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	156
A38	6-(1-naftyl); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	241
A39	7-(4-CF ₃ -C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	203
A40	5-(4-Cl-C ₆ H ₄); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	212
A41	6-OCF ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	162
A42	6-(pyrid-3-yl); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	254
A43	6-OC ₆ H ₅ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	254
A44	6-(O-C ₆ H ₄ -3-CH ₃); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	238
A45	6-O-CH ₂ -CF ₂ -CF ₂ -CF ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	249
A46	6-(O-C ₆ H ₄ -4-SO ₂ CH ₃); H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	153
A47	5-SO ₂ -CH ₃ ; 6-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	157
A48	5-SO ₂ -CH ₃ ; 6-Cl	H	H	CH ₂ -CH ₂	CH ₂	-	-	-	182
A49	6-O-CH ₂ -CF ₂ -CF ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	245
A50	6-CCH; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	144
A51	6-CH=CH ₂ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	>300
A52	6-COOH; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	286
A53	6-CONH ₂ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	184
A54	6-CONH ₂ ; H	H	H	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	-	-	HBr	185
A55	6-CH ₂ -CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	274
A56	6-(CH ₂) ₆ -O-C(O)CH ₃	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂	-	-	75
B1 (rac)	6-Cl; H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	190
B1 (+)	6-Cl; H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	176
B1 (-)	6-Cl; H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	177
B2 (rac)	6-Cl; H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	205
B2 (-)	6-Cl; H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	213
B2 (+)	6-Cl; H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	213
B3	6-(CH ₂) ₆ -OH; H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	183
B4	6-Cl; H	H	F	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₂	-	-	125
B5	6-Cl; H	H	CO OC H ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HBr	186
B6	H; H	H	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	150
B7	Cl; H	H	CO OH	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	217
C1 (rac)	6-Cl; H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	94-96
C2	6-Cl; H	CH ₃	H	C ₆ H ₄ -4-Cl	C ₆ H ₄ -4-Cl	CH ₂	-	-	79

08.03.01

C3	6-Cl; H	CH ₃	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂	-	-	64
C4	6-Cl; H	CH ₃	H	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	C ₆ H ₄ -4-OCH ₃	CH ₂	-	-	69
C1 (+)	6-Cl; H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	70
C1 (-)	6-Cl; H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	71
C5	6-(C ₆ H ₄ -4-CF ₃); H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	-	101
C6	6-Cl; H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	65-70
C7	6-Cl; H	CH ₂ - CH= CH ₂	F	CH ₃	CH ₃	CH ₂	-	HCl	153
D1	H; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH(C ₆ H ₅)	-	HBr	194
D2	H; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH(C ₆ H ₄ -2-Cl)	-	HBr	158
D3	H; H	H	H	CH ₃	CH ₃	S	CH ₂	HBr	220
D4	H; H	H	H	CH ₂ -CH ₂		S	CH ₂	HBr	261
D5	H; H	H	H	C(CH ₃) ₂ -CH ₂		S	CH ₂	HBr	130 (233 (dec))
D6	H; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	S	CH ₂	HBr	144
D7	H; H	H	H	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂		S	CH ₂	HBr	171
D8	H; H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	S	CH ₂	HBr	151
D9	H; H	H	H	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	S	CH ₂	HBr	153
D10	5-Cl; H	H	H	CH ₃	CH ₃	S	CH ₂	HBr	157
D11	5-Cl; H	H	H	C(CH ₃) ₂ -CH ₂		S	CH ₂	HBr	148
D12	H; H	H	H	C(CH ₃) ₂ -CH ₂		O	CH ₂	HBr	228
D13	H; H	H	H	CH ₂ -CH ₂		CH(C ₆ H ₅)	CH ₂	HBr	285
D14	H; H	H	H	CH ₃	CH ₃	CH(C ₆ H ₅)	CH ₂	HBr	253
D15	5-NO ₂ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ -CH ₂	-	175
D16	5-NO ₂ ; H	H	H	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	O	CH ₂ -CH ₂	-	126
D17	5-Cl; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂	-	129
D18	5-Cl; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂	HCl	232
D19	5-NO ₂ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂	HCl	210
D20	H; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂	-	131
D21	H; H	H	H	CH ₃	CH ₃	SO ₂	CH ₂ -CH ₂	-	143
D22	H; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ -	-	169

							CH ₂		
D23	6-Cl; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ - CH ₂	-	134
D24	H; H	H	H	CH ₃	CH ₃	N- SO ₂ - (C ₆ H ₄ -4- CH ₃)	CH ₂ - CH ₂	-	164
D25	5-NH-C(O)CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ - CH ₂	HCl	270
D26	5-CN; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ - CH ₂	-	169
D27	5-SO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ - CH ₂	-	172
D28	5-SO ₂ -C(CH ₃) ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ - CH ₂	HCl	176
D29	5-SO ₂ -C ₆ H ₅ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂	HCl	170
D30	5-SO ₂ -CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ - CH ₂	-	161
D31	5-NH-C(O)CH ₃ ; H	H	H	CH ₃	CH ₃	O	CH ₂ - CH ₂	-	187
E1	6-Cl; H	H	H	C ₆ H ₄ -4- Cl	C ₆ H ₄ -4-Cl	CH ₂	-	HBr	257
E2	6-Cl; H	H	H	C ₆ H ₄ -4- OC H ₃	C ₆ H ₄ -4- OCH ₃	CH ₂	-	HBr	233
E3	6-Cl; H	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₂	-	HBr	125
E4	6-Cl; H	H	H	C ₆ H ₃ -5- Cl- 2- CH ₃	C ₆ H ₃ -5-Cl- 2-CH ₃	CH ₂	-	HBr	179
E5	6-Cl; H	H	H	C ₆ H ₃ -2,4- di-F	C ₆ H ₃ -2,4- di-F	CH ₂	-	HBr	194

Sloučeniny vzorce I se vyznačují příznivými účinky na metabolismus tuků a jsou zvláště vhodné jako anorektika a prostředky k hubnutí. Tyto sloučeniny mohou být aplikovány samotné nebo v kombinaci s dalšími prostředky k hubnutí (jak jsou například popsány v kapitole 01 Červené listiny). Dále jsou sloučeniny vhodné k profylaxi i k léčbě diabetu typu II.

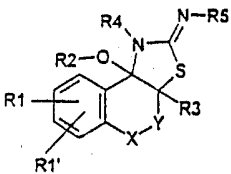
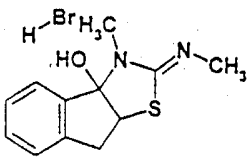
Účinnost sloučenin se testuje následujícím způsobem:

Biologický model

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

Tabulka 2

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

Sloučenina/Příklad  Vzorec I	Orální dávka [mg/kg]	Počet zvířat/ kumulovaná spotřeba mléka u zvířat, kterým byla podána testovaná sloučenina	Počet zvířat/ kumulovaná spotřeba mléka u zvířat, kterým nebyla podána testovaná sloučenina	Snížení kumulované spotřeby mléka v % kontroly
Srovnávací sloučenina:  Y = přímá vazba ; X = CH ₂ ; R1 = R1' = R2 = R3 = H; R4 = R5 = CH ₃ ; HBr-sůl	50	6 / 1.62	12 / 2.61	38

Příklad A27	50	5 / 0.44	5 / 4.04	89
Příklad A28	50	5 / 0.06	5 / 4.00	98
Příklad A35	50	5 / 2.46	5 / 5.50	55
Příklad A39	50	5 / 1.48	5 / 5.42	73
Příklad A41	50	5 / 0.84	5 / 3.12	73
Příklad A42	50	5 / 0.60	5 / 2.94	80
Příklad A45	50	5 / 0.06	5 / 2.78	98
Příklad A50	50	5 / 1,56	4 / 3,53	56
Příklad B1 (rac)	50	5 / 0,06	5 / 2,94	98
Příklad B1 (-)	50	5 / 0,08	5 / 3,40	98
Příklad B2 (rac)	50	5 / 0,06	5 / 3,40	98
Příklad B2 (+)	50	10 / 1,37	10 / 4,56	70
Příklad B2 (-)	50	10 / 0,22	10 / 4,80	95
Příklad C6	50	5 / 0,42	5 / 3,64	88
Příklad D29	50	5 / 1,84	5 / 4,74	61
Příklad E2	50	5 / 0.34	5 / 2.78	88

Z tabulky je zřejmé, že sloučeniny vzorce I vykazují velmi dobrou anorektickou účinnost. Anorektická účinnost je zřetelně lepší i vůči srovnávacímu vzorku.

V dalším bude podrobně popsána příprava některých sloučenin. Ostatní sloučeniny vzorce I se získají analogickým způsobem.

Příklad 1

5-Methansulfonyl-3-fenyl-2-fenylimino-2,3,8,8a-tetrahydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

a) Chlorid kyseliny indan-1-on-6-sulfonové

K suspenzi 10,7 g komerčně dostupného 6-aminoindan-1-onu ve 100 ml zředěné (1:1) kyseliny solné se přikape při 0 až 5 °C roztok 5,2 g dusitanu sodného v 11 ml vody a směs se míchá 15 minut. Vzniklý roztok se pak přidá po kapkách ke směsi 6,4 g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 20 ml vody a 195 ml nasyceného roztoku SO_2 v ledové kyselině octové. Po skončení vývoje dusíku se směs míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti. Přidáním 400 ml vody vykrystaluje produkt (chlorid kyseliny indan-1-on-6-sulfonové), který se odsaje a promyje malým množstvím studené vody. Produkt má t.t. 75 °C.

b) Kyselina indan-1-on-6-sulfinová

2,1 g pevného NaOH a 18,1 g NaHSO_3 se rozpustí v 53 ml vody. K roztoku se přidává současně 2 N NaOH a 8 g chloridu kyseliny indan-1-on-6-sulfonové v malých dávkách tak, aby se pH udržovalo v rozmezí 7 - 7,2. Teplota přitom stoupne na přibližně 35 °C. Směs se míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti, opatrně se okyselí konc. kyselinou solnou a odpaří se k suchu. Odparek se vyvaří dvěma porcemi (cca 200 ml) methanolu, zfiltruje se a filtrát se znovu odpaří. Odparek se rozetře s malým množstvím acetonu, odsaje se a vysuší se ve vakuu. Získá se kyselina indan-1-on-6-sulfinová, která se rozkládá při 275 °C.

c) 6-Methansulfonylindan-1-on

V 75 ml suchého methanolu se rozpustí 0,75 g sodíku. K tomuto roztoku se po dávkách přidá 5,9 g kyseliny indan-1-on-6-sulfinové a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Pak se přidá 7,5 ml methyljodidu a směs se míchá za refluxu po dobu 4 hodiny. Po stání přes noc se směs odpaří, odparek se roztřepe mezi vodu a dichlormethan,

organická fáze se vysuší a po odpaření rozpouštědla se odparek přiměje ke krystalizaci přidavkem diisopropyletheru. Po odsátí a vysušení se získá 6-methansulfonylindan-1-on, t.t. 155 °C.

d) 2-Brom-6-methansulfonylindan-1-on

3,15 g 6-methansulfonylindan-1-onu se suspenduje v 50 ml ledové kyseliny octové a k suspenzi se přidá 0,4 ml 48%ního roztoku HBr. Pak se přidá při teplotě místnosti 0,92 ml bromu v 10 ml ledové kyseliny octové. Směs se míchá 2 hodiny a pak se nalije na led. Vyloučená sraženina se odsaje a promyje se studenou vodou. Produkt se podrobí chromatografii na sloupci SiO₂ v dichlormethanu jako eluentu. Jako přední frakce se získá dibromderivát a jako hlavní produkt se eluuje 2-brom-6-methansulfonylindan-1-on, t.t. 120 °C.

e) 5-Methansulfonyl-3-fenyl-2-fenylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

1,45 g 2-brom-6-methansulfonylindan-1-onu se rozpustí v 15 ml acetonu a k roztoku se přidá za míchání 1,25 g N,N'-difenylthiomočoviny ve 25 ml acetonu. Přibližně po dvou hodinách vykrystaluje z čirého roztoku hydrobromid 5-methansulfonyl-3-fenyl-2-fenylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu. Směs se nechá stát přes noc, produkt se odsaje a promyje malým množstvím acetonu. 1,7 g hydrobromidu (t.t. 247 °C) se rozpustí v 10 ml methanolu a přidá se 0,8 ml triethylaminu. Po 15 minutách se přidá 150 ml vody a směs se míchá po dobu 30 minut za chlazení ledem. Vypadlý produkt se odsaje a promyje se malým množstvím studené vody. Získá se 5-methansulfonyl-3-fenyl-2-fenylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol, t.t. 172 °C.

Příklad 2 (sloučenina A9)

3-Ethyl-2-ethylimino-5-(propan-1-sulfonyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

a) 6-(Propan-1-sulfonyl)indan-1-on

V 50 ml bezvodého methanolu se rozpustí 0,25 g sodíku. Pak se přidá po částech 1,96 g kyseliny indan-1-on-6-sulfinové (viz výše) a směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Přidá se 1,87 g 1-jodpropanu a míchá se 4 hodiny za varu pod zpětným chladičem. K dokončení reakce se směs zahustí ve vakuu, ke zbytku se přidá 5 ml jodpropanu a 10 ml toluenu a směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 2 hodiny. Směs se znovu zahustí, odparek se roztřepe mezi vodu a dichlormethan, organická fáze se vysuší, zahustí se a odparek se přečistí prolitím přes kolonu SiO₂ v soustavě cyklohexan-ethylacetát (2:1). Získá se 6-(propan-1-sulfonyl)indan-1-on, t.t. 100 °C.

b) 2-Brom-6-(propan-1-sulfonyl)indan-1-on

6-(Propan-1-sulfonyl)indan-1-on se převede na 2-brom-6-(propan-1-sulfonyl)indan-1-on analogicky jak je popsáno pro přípravu 2-brom-6-methansulfonylindan-1-onu. Surový produkt se dá přečistit krystalizací a promytím nízkovroucím petroletherem. Získá se 2-brom-6-(propan-1-sulfonyl)indan-1-on, t.t. 87 - 89 °C.

c) 3-Ethyl-2-ethylimino-5-(propan-1-sulfonyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

951 mg 2-brom-6-(propan-1-sulfonyl)indan-1-onu se rozpustí ve 20 ml acetonu a k roztoku se přidá za míchání 528 mg N,N'-diethylmočoviny v 10 ml acetonu. Po asi 10 minutách vykrystaluje hydrobromid 3-ethyl-2-ethylimino-5-(propan-1-sulfonyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu. Směs se míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti, produkt se odsaje a promyje se trochou acetonu. Po vysušení se získá

hydrobromid 3-ethyl-2-ethylimino-5-(propan-1-sulfonyl)-
-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu, t.t. 146 °C.
Ten se rozpustí v 10 ml methanolu a k roztoku se přidá 0,4 ml
triethylaminu. Po 15 minutách se přidá 50 ml vody a směs se
míchá 1 hodinu v ledové lázni. Vyloučené krystaly se odsají,
promyjí se vodou a přečistí se průchodem přes sloupec SiO₂ ve
směsi ethylacetát-methanol (3:1). Získá se
3-ethyl-2-ethylimino-5-(propan-1-sulfonyl)-2,3,8,8a-
-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol, t.t. 136 °C.

Sloučeniny příkladů A1, A2 (reakce s imidazolidin-2-thionem),
A3 (reakce s 5-aminoindan-1-onem), A5, A6, A7, A10, A17 (reakce
s 4-aminoindan-1-onem) A47, A48 (reakce s 5-chlor-6-introindan-
-1-onem) se připraví analogickým způsobem.

Příklad 3 (sloučenina A21)

Hydrobromid 3-ethyl-2-ethylimino-6-fenyl-2,3,8,8a-tetrahydro-
indeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 5-Fenylindan-1-on

4,22 g 5-bromindan-1-onu, 2,44 g kyseliny fenylboronové a
4,24 g uhličitanu sodného se suspendují ve směsi 100 ml
toluenu, 20 ml ethanolu a 20 ml vody. Po přidání 450 mg
octanu palladnatého a 1,05 g trifenylyfosfinu se směs zahřívá
pod zpětným chladičem k varu po dobu 5 hodin. Pak se
ethanolový podíl reakční směsi oddestiluje ve vakuu a ke
směsi se přidá 50 ml 0,5 N hydroxidu sodného. Směs se míchá
při teplotě místnosti 15 minut, pak se organická fáze oddělí
a vodná fáze se extrahuje ještě dvakrát toluenem. Spojené
organické fáze se promyjí vodou a potom nasyceným roztokem
chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí
se ve vakuu. Zbytek se rozmíchá s n-heptanem, odsaje se,
promyje se n-pentanem a vysuší se ve vakuu při teplotě
místnosti. Získá se 5-fenylindan-1-on, t.t. 75 °C.

b) 2-Brom-5-fenylindan-1-on

3,19 g 5-fenylindan-1-onu se rozpustí ve 25 ml ledové kyseliny octové. Přidá se 10 μ l 48%ního roztoku HBr v ledové kyselině octové a během 15 minut se při teplotě místnosti přikape za míchání roztok 0,592 ml bromu v 5 ml ledové kyseliny octové. Reakční směs se míchá další dvě hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá 0,057 ml bromu a směs se míchá další hodinu. Reakční směs se nalije do ledové vody (15 g vody, 45 g ledu a 150 mg hydrogenuhličitanu sodného). Vyloučená sraženina se odsaje a podrobí se chromatografii na silikagelu v soustavě toluen-ethylacetát (10:1). Získá se 2-brom-5-fenylindan-1-on, t.t. 99 - 100 °C.

c) Hydrobromid 3-ethyl-2-ethylimino-6-fenyl-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

K roztoku 718 mg 2-brom-5-fenylindan-1-onu ve 20 ml suchého acetonu se při 5 °C přikape během 5 minut roztok 397 mg N,N'-diethylthiomočoviny v 10 ml suchého acetonu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, sraženina se odsaje a promyje acetonem. Získá se hydrobromid 3-ethyl-2-ethylimino-6-fenyl-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu, b.t. 140 - 141 °C (rozklad).

Za použití 5-bromindan-1-onu jako výchozí látky se připraví analogickým způsobem sloučeniny A22, A24, A25, A26, A29, A30, A31, A32, A34, A36, A37, A38.

Příklad 4 (sloučenina A39)

Hydrobromid 3-methyl-2-methylimino-7-(4-trifluormethylfenyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 4-(4-Trifluormethylfenyl)indan-1-on

6,33 g 4-bromindan-1-onu, 5,7 g kyseliny 4-(trifluormethyl)-fenylboronové a 6,36 g uhličitanu sodného se suspendují za míchání ve směsi 100 ml toluenu, 20 ml ethanolu a 20 ml vody.

V atmosféře inertního plynu (argon) se přidá 320 mg octanu palladnatého a 787 mg trifenylofosfinu a směs se míchá 3 hodiny za refluxu. Po další hodině se přidá ještě 1,45 g kyseliny 4-(trifluormethyl)fenylboronové a 320 mg octanu palladnatého a směs se vaří další 2 hodiny. Po zchladnutí se oddestiluje ve vakuu ethanol, ke zbytku se přidá 50 ml 0,5 N hydroxidu sodného, zamíchá se a zfiltruje. Organická fáze filtrátu se promyje několika porcemi (50 ml) vody a nakonec 50 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a zahustí se. Zbytek se chromatografuje na silikagelu v soustavě n-heptan-ethylacetát (3:1), čímž se získá 4-(4-trifluormethylfenyl)-indan-1-on, t.t. 81 °C.

b) 2-Brom-4-(4-trifluormethylfenyl)indan-1-on

K roztoku 2,76 g 4-(4-trifluormethylfenyl)indan-1-onu ve 20 ml ledové kyseliny octové se přidá 10 µl 48%ního roztoku bromovodíku v kyselině octové, načež se pomalu přikape roztok 0,516 ml bromu v 5 ml ledové kyseliny octové. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a pak se nalije do směsi 100 ml vody, 100 g ledu a 100 mg hydrogenuhlčitanu sodného. Vodná suspenze se vytřepe dichlormethanem, organická fáze se promyje třikrát vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, a zahustí se. Chromatografií na silikagelu v soustavě dichlormethan-n-heptan (3:1) se získá 2-brom-4-(4-trifluormethylfenyl)indan-1-on, t.t. 94 - 97 °C.

c) Hydrobromid 3-methyl-2-methylimino-7-(4-trifluormethylfenyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

426 mg 2-brom-4-(4-trifluormethylfenyl)indan-1-onu a 131 mg N,N'-dimethylthiomočoviny se smíchá v 10 ml acetonu při teplotě místnosti a směs se míchá 4 hodiny. Vypadlá sraženina se odsaje, promyje acetonem a vysuší se ve vakuu. Získá se hydrobromid 3-methyl-2-methylimino-7-(4-trifluormethylfenyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]--thiazol-3a-olu, t.t. 202 - 204 °C.

S použitím 4-bromindan-1-onu jako výchozí látky se analogickým způsobem připraví sloučenina A40.

Příklad 5 (sloučenina A42)

Hydrochlorid 3-methyl-2-methylimino-6-pyridin-3-yl-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 5-Pyridin-3-yl-indan-1-on

K roztoku 13,26 g 3-brompyridinu ve 160 ml diethyletheru, ochlazenému na $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, se přikape během 30 minut 52 ml 1,6 molárního roztoku n-butyllithia v n-hexanu. Roztok se nechá ohřát na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a při této teplotě se přidá po kapkách za míchání 9,5 ml trimethylesteru kyseliny borité. Reakční směs se pak 3 hodiny vaří pod zpětným chladičem, ochladí se na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přidá se po kapkách 6,1 ml 1,3-propandiolu. Směs se míchá při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 minut, pak se k ní přikape 5,46 ml kyseliny methansulfonové a míchá se dalších 30 minut. Přidá se 20 g celitu, směs se ohřeje na teplotu místnosti, zfiltruje se, filtrát se odpaří a odparek se rozmíchá se 700 ml toluenu. Po nové filtraci a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získá 4,1 g 3-[1,3,2]dioxaborinan--2-yl-pyridinu, který se bez čištění rozpustí spolu s 4,22 g 5-bromindan-1-onu a 4,24 g uhličitanu sodného ve směsi 100 ml toluenu, 20 ml ethanolu a 20 ml vody. Roztok se odplyní argonem a přidá se 112 mg octanu palladnatého a 262 mg trifenylyfosfinu. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem, ochladí se na teplotu místnosti a ethanolický podíl se oddestiluje ve vakuu. Přidá se za míchání 50 ml 0,5 N hydroxidu sodného, organická fáze se oddělí a vodná fáze se vytřepe toluenem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým, zahustí ve vakuu a produkt se přečistí chromatografií na silikagelu v soustavě ethylacetát-n-heptan (1:1). Získá se 5-pyridin-3-yl-indan-1-on, t.t. $103 - 106\text{ }^{\circ}\text{C}$.

b) 2-Chlor-5-pyridin-3-yl-indan-1-on

3,22 g 5-pyridin-3-yl-indan-1-onu se rozpustí ve 160 ml dichlormethanu a k roztoku se při 0 °C během 15 minut přikape roztok 1,34 ml sulfurylchloridu ve 40 ml dichlormethanu. Směs se míchá 30 minut při 0 °C a pak 60 minut při teplotě místnosti. Pak se pomalu přidá 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, zahustí ve vakuu a produkt se přečistí chromatografií na silikagelu v soustavě dichlormethan-methanol (50:1). Získá se (vedle 2,2-dichlor-5-pyridin-3-yl-indan-1-onu, t.t. 109 °C) 2-chlor-5-pyridin-3-yl-indan-1-on o t.t. 103 - 105 °C.

c) Hydrochlorid 3-methyl-2-methylimino-6-pyridin-3-yl-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

366 mg 2-chlor-5-pyridin-3-yl-indan-1-onu a 235 mg N,N'-dimethylthiomočoviny se rozpustí v 5 ml methanolu a roztok se refluxuje po dobu 7 hodin. Reakční směs se ochladí a zahustí ve vakuu. Odparek se smíchá s 5 ml acetonu, podrobí se sonikaci po dobu 30 minut, a pak se odsaje. Zbytek se promyje acetonem a vysuší se ve vakuu. Získá se hydrochlorid 3-methyl-2-methylimino-6-pyridin-3-yl-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu, t.t. 253 - 255 °C.

Příklad 6 (sloučenina A41)

Hydrobromid 3-methyl-2-methylimino-6-trifluormethoxy-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) Methylester kyseliny trifluormethoxyskořicové

9,15 g kyseliny 3-trifluormethoxyskořicové se rozpustí v 90 ml ethanolu. Přidá se 0,25 ml koncentrované kyseliny sírové a směs se vaří pod zpětným chladičem 5 hodin. K ochlazenému roztoku se opatrně přidá 0,9 g hydrogenuhlčitanu sodného a po pětiminutovém míchání se směs zahustí

ve vakuu. Odparek se vyjme do 250 ml ethylacetátu a extrakt se promyje dvakrát 50 ml vody. Po vysušení nad síranem hořečnatým a odpaření rozpouštědla ve vakuu se získaný světlý olej bez čištění použije v další preparaci.

b) Methylester kyseliny 3-(3-trifluormethoxyfenyl)propionové

9,6 g methylesteru kyseliny 3-trifluormethoxyskořicové se rozpustí ve 200 ml methanolu. Pak se přidá 750 mg palladia na uhlí (10 %) a provede se hydrogenace za normálního tlaku. Obvyklé zpracování poskytne methylester kyseliny 3-(3-trifluormethoxyfenyl)propionové ve formě světlého oleje.

c) 5-Trifluormethoxyindan-1-on

9,37 g methylesteru kyseliny 3-(3-trifluormethoxyfenyl)-propionové se rozpustí ve směsi 50 ml ethanolu a 25 ml vody. Přidá se 3,74 g hydroxidu draselného a směs se vaří 45 minut pod zpětným chladičem. Po zchladnutí se směs odpaří, odparek se smíchá s 25 ml vody a za míchání se přidává koncentrovaná kyselina solná tak dlouho, až směs má pH 1. Vodná reakční směs se vytřepe dvakrát po 75 ml dichlormethanu, organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem hořečnatým, odpaří se rozpouštědlo a odparek se vysuší ve vakuu. Získá se tak kyselina 3-(3-trifluormethoxyfenyl)propionová ve formě bezbarvého oleje. 6,24 g této kyseliny se rozpustí ve 40 ml toluenu, přidá se 2,1 ml thionylchloridu a směs se vaří 1 hodinu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zahustí, zbytek se vezme do 5 ml toluenu a znovu se odpaří. Tím se získá chlorid kyseliny 3-(3-trifluormethoxyfenyl)-propionové, který se bez dalšího čištění rozpustí ve 30 ml dichlormethanu a tento roztok se při teplotě 0 až 5 °C přikape během 15 minut k suspenzi 5,49 g bezvodého chloridu hlinitého ve 40 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě 0 °C, načež se nalije do 40 ml ledové vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se ještě protřepe s 40 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze se promyjí 40 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodou,

vysuší se nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se přečistí chromatografií na silikagelu v soustavě toluen-ethylacetát (20:1). Získá se 5-trifluormethoxyindan-1-on ve formě světležlutého oleje.

d) 2-Brom-5-trifluormethoxyindan-1-on

K roztoku 5,3 g 5-trifluormethoxyindan-1-onu v 50 ml ledové kyseliny octové se přidá 110 μ l 48%ního roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové a při teplotě místnosti se přikape roztok 1,305 ml bromu ve 12 ml kyseliny octové. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 90 minut, pak se rozloží 70 ml vody a vytřepe se do dichlormethanu (2 x 100 ml). Organické fáze se promyje 50 ml vody, vysuší se nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě toluen-ethylacetát (50:1). Získá se 2-brom-5-trifluormethoxyindan-1-on ve formě voskovité hmoty.

e) Hydrobromid 3-methyl-2-methylimino-6-trifluormethoxy-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Roztok 0,197 g 2-brom-5-trifluormethoxyindan-1-onu a 0,104 g N,N'-dimethylthiomočoviny v 5 ml acetonu se míchá po dobu 5 hodin při teplotě místnosti. Vzniklá suspenze se míchá ještě 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak se sraženina odsaje, promyje se acetonem a vysuší se ve vakuu. Získaný hydrobromid 3-methyl-2-methylimino-6-trifluormethoxy-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu taje za rozkladu při 162 °C.

Příklad 7 (sloučenina A35)

Hydrobromid 5-terc-butyl-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) Methylester kyseliny 3-(4-terc-butylfenyl)akrylové

Kyselina 3-(4-terc-butylfenyl)akrylová se převede na methylester v methanolu s kyselinou sírovou, analogicky jak je

popsáno v příkladu 6a). Methylester kyseliny 3-(4-terc-butylfenyl)akrylové má voskovitou konzistenci a má t.t. přibližně 35 °C.

b) Methylester kyseliny 3-(4-terc-butylfenyl)propionové

10,0 g methylesteru kyseliny 3-(4-terc-butylfenyl)akrylové se rozpustí v 75 ml absolutního methanolu. Během jedné hodiny se vnese po částech 2,45 g hořčických hoblin a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 3 hodiny. Pak se přidá dalších 380 mg hořčických hoblin a v míchání se pokračuje ještě jednu hodinu. Za chlazení (ledová lázeň) a míchání se opatrně přikape 90 ml 2 N kyseliny solné. Pak se odstraní ve vakuu methanol, odparek se extrahuje dvěma 200 ml porcemi dichlormethanu, dichlormethanová fáze se promyje vodou do neutrální reakce (2 x 50 ml), vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se methylester kyseliny 3-(4-terc-butylfenyl)propionové ve formě bezbarvé voskovité sloučeniny.

c) Kyselina 3-(4-terc-butylfenyl)propionová

9,90 g methylesteru kyseliny 3-(4-terc-butylfenyl)propionové se rozpustí ve směsi 30 ml ethanolu a 15 ml vody a vaří se s 4,46 g hydroxidu draselného 45 minut pod zpětným chladičem. Pak se směs zahustí ve vakuu, smíchá se s 30 ml vody a za chlazení v ledové lázni se nastaví pH směsi na hodnotu 1 přidáním koncentrované kyseliny solné. Vodný roztok se vytřepe třemi 100 ml porcemi dichlormethanu, promyje se vodou do neutrální reakce, vysuší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se smíchá se 100 ml 25% kyseliny octové, ochladí se na teplotu 10 °C, odsaje se a vysuší se ve vakuu. Získaná kyselina 3-(4-terc-butylfenyl)-propionová se bez dalšího čištění použije v dalším kroku.

d) Chlorid kyseliny 3-(4-terc-butylfenyl)propionové

Chlorid kyseliny se připraví způsobem, popsáním v příkladu 6c) a použije se bez čištění v dalším kroku syntézy.

e) 6-terc-Butylindan-1-on

Chlorid kyseliny z příkladu 7d se převede na 6-terc-butylindan-1-on způsobem, popsaným v příkladu 6c). 6-terc-Butylindan-1-on má t.t. 94 - 96 °C.

f) 2-Brom-6-terc-butylindan-1-on

6-terc-Butylindan-1-on se způsobem, popsaným v příkladu 6d), převede na 2-brom-6-terc-butyl-indan-1-on, t.t. 58 - 61 °C.

g) Hydrobromid 5-terc-butyl-3-methyl-2-methylimino-
-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Reakce 267 mg 2-brom-6-terc-butylindan-1-onu se 156 mg N,N'-dimethylthiomočoviny v 10 ml acetonu poskytne hydrobromid 5-terc-butyl-3-methyl-2-methylimino-
-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu o t.t. 277 - 279 °C.

Příklad 8 (sloučenina A23)

Hydrobromid 3a-hydroxy-3-methyl-2-methylimino-
-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]thiazol-6-karbonitrilu

a) 1-Oxoindan-5-karbonitril

Suspenze 9,5 g 5-bromindan-1-onu a 4,93 g CuCN v 10 ml dimethylformamidu se vaří pod zpětným chladičem 4 hodiny. Pak se k ochlazené, temně hnědé viskozní suspenzi přidá za míchání roztok 18 g chloridu železitého v 5 ml koncentrované kyseliny solné a 30 ml vody a směs se míchá 30 minut při teplotě 70 °C. Reakční směs se vytřepe třikrát 50 ml toluenu a spojené organické fáze se postupně vytřepou 50 ml 2 N kyseliny solné, 50 ml 2 N hydroxidu sodného, a pak vodou do neutrální reakce. Toluenový extrakt se vysuší nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a odparek se překrystaluje z n-heptanu. Získaný 1-oxoindan-5-karbonitril má t.t. 123 - 125 °C.

b) 2-Brom-1-oxoindan-5-karbonitril

Bromace 1-oxoindan-5-karbonitrilu se provede stejně jak je popsáno v příkladu 6d) a získaný 2-brom-1-oxoindan-5-karbonitril má t.t. 115 - 118 °C.

c) Hydrobromid 3a-hydroxy-3-methyl-2-methylimino-

-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]thiazol-6-karbonitrilu

236 mg 2-brom-1-oxoindan-5-karbonitrilu se rozpustí v 10 ml acetonu a při teplotě 0 až 5 °C se podrobí reakci s 210 mg N,N'-dimethylthiomočoviny. Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a 1 hodinu při teplotě 0 °C. Reakční produkt se odsaje, promyje se acetonem a vysuší se ve vakuu. Získá se hydrobromid 3a-hydroxy-3-methyl-2-methylimino-3,3a,8,8a-tetrahydro-2H-indeno[1,2-d]thiazol-6-karbonitrilu, který má t.t. 282 - 284 °C (rozklad).

Analogickým způsobem se připraví sloučenina A12 s použitím 6-bromindan-1-onu jako výchozí sloučeniny.

Příklad 9 (sloučenina A18)

3-Methyl-2-methylimino-5-methylsulfonyl-6-fenylthio-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

a) 6-Methylsulfonyl-5-fenylthio-1-indanon

K suspenzi 4,9 g 5-chlor-6-methylsulfonyl-1-indanonu a 1,4 g mletého bezvodého uhličitanu draselného v 50 ml dimethylformamidu se pod argonem za míchání přikape 2,55 ml thiofenolu a suspenze se za stálého míchání zahřívá 10 hodin na teplotu 80 °C. Po přidání 500 ml vody při teplotě místnosti se krystaly odfiltrují a přečistí se rozpouštěním v acetonu, smícháním s aktivním uhlím, filtrací a vysrážením vodou. Produkt je jasně žlutá krystalická látka, t.t. 211 - 212 °C.

b) 2-Brom-6-methylsulfonyl-5-fenylthio-1-indanon

Tato sloučenina se získá přikapáním 0,39 ml bromu v 10 ml ledové kyseliny octové k míchanému roztoku 2,4 g 6-methylsulfonyl-5-fenylthio-1-indanonu a 0,2 ml koncentrované vodné kyseliny bromovodíkové v 30 ml ledové kyseliny octové, následným nalitím reakční směsi do suspenze ledu ve vodě a odfiltrováním produktu, který tvoří krystalickou látku o t.t. 158 - 160 °C.

c) Hydrobromid 3-methyl-2-methylimino-5-methylsulfonyl-6-fenylthio-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

K roztoku 2,7 g 2-brom-6-methylsulfonyl-5-fenylthio-1-indanonu ve 30 ml acetonu se přidá 0,72 g N,N'-dimethylthiomočoviny, směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, a krystalická látka se odfiltruje. Produkt taje za rozkladu při 268 - 270 °C.

d) 3-Methyl-2-methylimino-5-methylsulfonyl-6-fenylthio-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

Hydrobromid 3-methyl-2-methylimino-5-methylsulfonyl-6-fenylthio-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu se suspenduje v methanolu a přidá se triethylamin v trojnásobném molárním přebytku. Vzniklý roztok se zfiltruje a přiměje se ke krystalizaci třením skleněnou tyčinkou. Produkt je bezbarvá krystalická látka, tající za rozkladu při 142 - 143 °C.

Příklad 10 (sloučenina A48)

Hydrobromid 8-chlor-5a-hydroxy-3,4-dihydro-7-methylsulfonyl-indano[2,1-b]imidazo[1,2-d]thiazolidinu

a) 5-Chlor-6-nitro-1-indanon

Do 540 ml dýmavé kyseliny dusičné o hustotě 1,52 g/ml se za míchání a vnějšího chlazení vnáší 86 g 5-chlor-1-indanonu

tak, aby vnitřní teplota byla mezi -15 a -10 °C. Pak se reakční směs nalije do míchané suspenze ledu ve vodě a krystalická žlutá látka se odfiltruje. Produkt se přečistí rozpuštěním ve směsi 2 dílů acetonu a 5 dílů ethanolu, aplikací aktivního uhlí, odsátím a odstraněním acetonového podílu destilací za sníženého tlaku; t.t. $126 - 128$ °C.

b) 6-Amino-5-chlor-1-indanon

Do vroucí suspenze 30 g 5-chlor-6-nitro-1-indanonu ve 400 ml vody se za varu přikape během jedné hodiny roztok 77,5 g kyselého siřičitanu sodného ve 250 ml vody a směs se vaří další 2 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se opatrným přidáním koncentrované kyseliny solné nastaví pH na hodnotu 1 - 2 a směs se zahřívá k varu další hodinu. Po zchladnutí se odsaje krystalická látka, promyje se vodou a překrystaluje se z isopropanolu. Produkt je bezbarvá až nahnědlé krystalická látka, t.t. $210 - 212$ °C za rozkladu.

c) 5-Chlor-6-chlorsulfonyl-1-indanon

K suspenzi 26,8 g 6-amino-5-chlor-1-indanonu ve 200 ml 20% kyseliny solné se za intenzivního míchání a dobrého chlazení přikape roztok 10,4 g dusitanu sodného ve 30 ml vody, přičemž teplota reakční směsi se udržuje mezi 0 a 5 °C. Vzniklý roztok se dále míchá při teplotě 0 °C a přidává se po částech při teplotě 0 až 5 °C k míchanému roztoku, obsahujícímu 12,7 g dihydrátu chloridu měďnatého, 50 ml vody a 400 ml ledové kyseliny octové, nasycené kyslíčným siřičitým. Směs se míchá další hodinu bez vnějšího chlazení a pak se zředí 600 ml vody. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí se na filtru studenou vodou a vysuší se ve vakuu. Produkt je bezbarvá krystalická látka, t.t. $147 - 148$ °C.

d) Kyselina 5-chlor-1-indanon-6-sulfinová

Do roztoku 26 g kyselého siřičitanu sodného a 3 g NaOH v 75 ml vody se vnáší po částech za míchání 13,3 g 5-chlor-6-chlorsulfonyl-1-indanonu a současně se z dělicí

nálevky přikapává 2 N roztok hydroxidu sodného tak, aby se hodnota pH udržovala mezi 7 a 7,5. Pak se směs okyselí koncentrovanou kyselinou solnou na pH 1 - 2 a ochladí se na teplotu 0 až -5 °C. Krystaly se odsají a promyjí vodou. Produkt má t.t. >300 °C a černá nad 170 °C.

e) 5-Chlor-6-methylsulfonyl-1-indanon

K roztoku methoxidu sodného, připraveného ze 150 ml methanolu a 1 g sodíku, se přidá nejprve 9,2 g kyseliny 5-chlor-1-indanon-6-sulfinové a pak 15 g methyljodidu. Reakční směs se zahřívá k varu pod velmi účinným zpětným chladičem po dobu 10 hodin. Po oddestilování rozpouštědla se odparek smíchá s 200 ml vody, krystalická látka se odfiltruje a pečlivě se promyje vodou. Po přečištění s aktivním uhlím v methanolu má krystalický produkt t.t. 197 - 198 °C.

f) 2-Brom-5-chlor-6-methylsulfonyl-1-indanon

Získá se z 6,8 g 5-chlor-6-methylsulfonyl-1-indanonu a 1,45 g bromu v ledové kyselině octové. Bezbarvá až lehce nahnědlá krystalická látka, t.t. 144 °C.

g) Hydrobromid 8-chlor-5a-hydroxy-3,4-dihydro-7-methylsulfonyl-indano[2,1-b]imidazo[1,2-d]thiazolidinu

K roztoku 3,24 g 2-brom-5-chlor-6-methylsulfonyl-1-indanonu v 50 ml acetonu se za míchání přidá teplý roztok 1,02 g 2-imidazolidinthionu v 7,5 ml dimethylacetamidu a směs se míchá při teplotě místnosti další 2 hodiny. Vyloučená bezbarvá krystalická látka se odfiltruje a promyje se několikrát acetonem. Teplota rozkladu 135 °C.

h) 8-Chlor-5a-hydroxy-3,4-dihydro-7-methylsulfonylindano-[2,1-b]imidazo[1,2-d]thiazolidin

Sloučenina se získá z hydrobromidu 8-chlor-5a-hydroxy-3,4-dihydro-7-methylsulfonylindano-[2,1-b]imidazo[1,2-d]-thiazolidinu a triethylaminu v methanolu, analogicky jak je

popsáno v příkladu 9. Bezbarvá krystalická látka, teplota rozkladu 192 °C.

Příklad 11 (sloučenina A27)

Hydrochlorid 6-(4-chlorfenoxy)-3-methyl-2-methylimino-
-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 5-(4-Chlorfenoxy)-1-indanon

K roztoku 2,82 g 4-chlorfenolu v 60 ml bezvodého dimethylacetamidu se přidá 8,2 g rozemletého bezvodého uhličitanu draselného a směs se míchá půl hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 1,5 g 5-fluorindanonu a směs se míchá po dobu 10 hodin při teplotě 120 až 130 °C. Po zchladnutí se za sníženého tlaku oddestiluje rozpouštědlo. K odparku se přidá voda a směs se několikrát extrahuje ethylacetátem. Organická fáze se promyje 2 N NaOH a pak vodou, míchá se 15 minut s aktivním uhlím, vysuší se nad bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Částečně krystalický tmavý zbytek se přečistí chromatografií na koloně silikagelu ve směsi stejných dílů ethylacetátu a toluenu. Produkt tvoří hnědé krystaly, t.t. 75 - 80 °C.

b) 2-Brom-5-(4-chlorfenoxy)-1-indanon

K roztoku 1,3 g 5-(4-chlorfenoxy)-1-indanonu ve 30 ml ethylacetátu se přikape asi 0,5 ml roztoku 0,25 ml bromu v 5 ml ethylacetátu a směs se pomalu zahřívá až do odbarvení, respektive do začínajícího vývoje bromovodíku. Pak se směs ochladí, při teplotě místnosti se přikape zbývajícím množstvím roztoku bromu, a v míchání se pokračuje ještě po dobu dvou hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbylý tmavý olej se použije bez dalšího čištění v následujícím kroku.

- c) Hydrobromid 6-(4-chlorfenoxy)-3-methyl-2-methylimino-
-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Tato sloučenina se získá reakcí 1,69 g 2-brom-5-(4-chlorfenoxy)-1-indanonu s 0,52 g N,N'-dimethylthiomočoviny ve 25 ml ethylacetátu, a to ve formě světle žluté až bezbarvé krystalické sraženiny, t.t. 252 - 255 °C.

- d) 6-(4-Chlorfenoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

Vznikne přidáním 2,3 ml triethylaminu k roztoku 1,5 g hydrobromidu 6-(4-chlorfenoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu ve 40 ml methanolu. Rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek ztuhne přidáním vody. Produkt je amorfni tuhá látka, t.t. 85 - 90 °C.

- e) Hydrochlorid 6-(4-chlorfenoxy)-3-methyl-2-methylimino-
-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Sloučenina se získá přidáním roztoku plynného chlorovodíku v diethyletheru k roztoku 1,2 g 6-(4-chlorfenoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu ve 30 ml ethylacetátu až do silně kyselé reakce. Produkt je bezbarvá krystalická sraženina, tající při 247 - 250 °C.

Příklad 12 (sloučenina A28)

Hydrobromid 6-(2,2,2-trifluorethoxy)-3-methyl-2-methylimino-
-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

- a) 5-(2,2,2-Trifluorethoxy)-1-indanon

2,2 ml 2,2,2-trifluorethanolu se přidá k míchané směsi 3,5 g 5-fluorindanonu, 20 ml bezvodého dimethylformamidu a 4,1 g rozemletého bezvodého uhličitanu draselného a směs se dále míchá po dobu 10 hodin při 80 °C. Rozpouštědlo se oddestiluje

08.03.01

za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v ethylacetátu a organická fáze se promyje několikrát vodou. Chromatografie na silikagelu ve směsi stejných dílů ethylacetátu a toluenu poskytne žádaný indanonový derivát ve formě nahnědlé krystalické látky, t.t. 93 - 97 °C.

b) 2-Brom-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-indanon

Získá se reakcí 0,9 g 5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-indanonu s 0,2 ml bromu ve 25 ml ethylacetátu. Produkt se bez dalšího čištění použije v následujícím kroku.

c) Hydrobromid 6-(2,2,2-trifluorethoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Sloučenina se získá reakcí 1,2 g 2-brom-5-(2,2,2-trifluorethoxy)-1-indanonu s 0,4 g N,N'-dimethylthiomočoviny ve 25 ml ethylacetátu ve formě světle žluté až bezbarvé krystalické sraženiny, t.t. 278 - 280 °C.

d) 6-(2,2,2-Trifluorethoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

Získá se z hydrobromidu 6-(2,2,2-trifluorethoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu a triethylaminu. Bezbarvá krystalická látka, t.t. 138 - 140 °C.

e) Hydrochlorid 6-(2,2,2-trifluorethoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Získá se z 6-(2,2,2-trifluorethoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu a roztoku plynného chlorovodíku v etheru. Tvoří bezbarvé krystaly, t.t. 274 - 276 °C.

Příklad 13 (sloučenina A45)

Hydrochlorid 5-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) 5-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutoxy)-1-indanon

Získá se z 6,5 g 5-fluorindanonu a 35,6 g rozemletého bezvodého uhličitanu draselného v 50 ml bezvodého dimethylacetamidu ve formě medově zbarveného oleje.

b) 2-Brom-5-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutoxy)-1-indanon

Získá se reakcí 4,16 g 5-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutoxy)-1-indanonu s 0,69 ml bromu ve 110 ml ethylacetátu. Sloučenina se izoluje ve formě hnědého oleje a bez čištění se přímo použije v dalším kroku.

c) Hydrobromid 6-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu

Sloučenina se získá reakcí 1,4 g 2-brom-5-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutoxy)-1-indanonu a 0,36 g N,N'-dimethylthiomčoviny ve 40 ml ethylacetátu ve formě světle žluté až bezbarvé krystalické sraženiny. Teplota rozkladu 253 °C.

d) 6-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorbutoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

Získá se z hydrobromidu 6-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]-thiazol-3a-olu a triethylaminu. Bezbarvá krystalická tuhá látka, t.t. 138 - 140 °C.

e) Hydrochlorid 6-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Získá se z 6-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorbutoxy)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu a etherického roztoku chlorovodíku ve formě bezbarvých krystalů, t.t. 248 - 250 °C.

Příklad 14 (sloučenina B1)

6-Chlor-8a-fluor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydro-indeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

a) 5-Chlor-2-fluorindan-1-on

K roztoku 5,24 ml diisopropylaminu v 60 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě nižší než $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ pomalu přikape 25 ml 1,6 molárního roztoku n-butyllithia v n-hexanu a směs se pak míchá při teplotě $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ještě 10 minut. Pak se pomalu přidá roztok 6,33 g 5-chlorindan-1-onu v 60 ml suchého tetrahydrofuranu a směs se míchá dalších 20 minut při teplotě $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nakonec se přikape roztok 11,4 g N-fluordibenzen-sulfimidu v 60 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se za míchání nechá během 2 hodin ohřát na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a přikape se k ní 120 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tetrahydrofuran se oddestiluje ve vakuu a zbytek se vytřepe ethylacetátem (2 x 150 ml). Organická fáze se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem hořečnatým a přečistí se chromatografií na silikagelu v soustavě diisopropylether-n-heptan (1:1). Vedle 5-chlor-2,2-difluorindan-1-onu se získá 5-chlor-2-fluorindan-1-on o t.t. $102 - 104\text{ }^{\circ}\text{C}$.

b) 5-Chlor-2-brom-2-fluorindan-1-on

Bromace 5-chlor-2-fluorindan-1-onu se provede analogicky jak je popsáno v příkladu 6d) a poskytne 5-chlor-2-brom-2-fluorindan-1-on o t.t. $104 - 105\text{ }^{\circ}\text{C}$.

c) 6-Chlor-8a-fluor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol

263 mg 5-chlor-2-brom-2-fluorindan-1-onu a 156 mg N,N'-dimethylthiomočoviny se rozpustí v 5 ml acetonu a roztok se míchá nejprve 90 minut při teplotě místnosti a pak 2 hodiny při teplotě $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakční směs se ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. K odparku se přidá 5 ml toluenu a směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným

chladičem. Po ochlazení se přidá 152 mg triethylaminu a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Zbytek se odsaje, promyje se trochou vody a vysuší se ve vakuu. Získaný 6-chlor-8a-fluor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-ol má t.t. 189 - 190 °C.

Příklad 15 (sloučenina B2)

Hydrochlorid 6-chlor-8a-fluor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

1 g (4,47 mmol) 6-chlor-8a-fluor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu se rozpustí ve 120 ml teplého isopropanolu a přidá se 1,2 g cca 20%ního etherického roztoku chlorovodíku. Po 1 hodině při teplotě místnosti se směs odpaří, odparek se rozmíchá s acetonem, produkt se odsaje a vysuší ve vakuu. Získá se hydrochlorid 6-chlor-8a-fluor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu o t.t. 205 °C (rozklad).

Příklad 16 (sloučeniny B1(-) a B1(+))

100 mg racemátu sloučeniny B1 se rozdělí na enantiomery chromatografií na HPLC koloně CSP Chiralpak AD (250 x 4,6) v soustavě n-hexan-ethanol (10:1). Získá se levotočivý enantiomer B1(-), retenční čas 7,9 minut, t.t. 175 - 179 °C (rozklad) a pravotočivý enantiomer B1(+), retenční čas 8,84 minut, t.t. 172 - 177 °C (rozklad).

Příklad 17 (sloučeniny C1 a C6)

(6-Chlor-3a-methoxy-3-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-2-yliden)methylamin (hydrochlorid)

Roztok 5 g hydrochloridu 6-chlor-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu ve 200 ml

methanolu se vaří tři dny pod zpětným chladičem. Reakční směs se po ochlazení zahustí ve vakuu a zbytek se rozmíchá s 50 ml acetonu a zfiltruje se. Filtrát se odpaří, odparek se suspenduje ve 100 ml ethylacetátu a rozmíchá se se 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou, vysuší se nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu v soustavě ethylacetát-methanol (9:1). Získá se (6-chlor-3a-methoxy-3-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-2-yliden)methylamin, t.t. 94 - 96 °C.

Hydrochlorid této sloučeniny (sloučenina C6) se získá tak, že se volná báze rozpustí v methyl-terc-butyletheru a k roztoku se za míchání a chlazení ledovou lázní přidává etherický roztok chlorovodíku tak dlouho, až se dosáhne pH cca 1. Reakční směs se pak míchá ještě 3 hodiny při teplotě místnosti, rozpouštědlo se oddestiluje a odparek se rozmíchá s acetonem a přefiltruje se. Filtrát se zahustí ve vakuu a odparek se vysuší ve vakuu. Získá se tak hydrochlorid (6-chlor-3a-methoxy-3-methyl-3,3a,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-2-yliden)methylaminu, t.t. 65 - 70 °C.

Analogickým způsobem se připraví i sloučeniny C2 - C5.

Příklad 18a a 18b (sloučenina C1(+) a C1(-))

100 mg racemátu sloučeniny C1 (volná báze) se rozdělí na enantiomery chromatografií na HPLC koloně CSP Chiralpak AD (250 x 4,6) v soustavě n-hexan-2-propanol (25:1), obsahující 0,1 % diethylaminu. Získá se pravotočivý enantiomer C1(+), retenční čas 7,38 minut, specifická rotace 237,5° (c = 10,3 mg/2 ml, trichlormethan), t.t. 70 - 71 °C, a levotočivý enantiomer C1(-), retenční čas 8,06 minut, specifická rotace -229,1° (c = 9,9 mg/2 ml, trichlormethan), t.t. 71 - 72 °C.

Příklad 19 (sloučenina D2)

Hydrobromid 8-(2-chlorfenyl)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

a) Kyselina 2,3-dibrom-3-(2-chlorfenyl)propionová

Získá se přikapáním roztoku 7,8 g bromu k suspenzi 9 g kyseliny 2-chlorskořicové ve 250 ml chloroformu za ozařování 500 W lampou a následným odpařením; t.t. 183 - 185 °C.

b) Chlorid kyseliny 2,3-dibrom-3-(2-chlorfenyl)propionové

10 g kyseliny 2,3-dibrom-3-(2-chlorfenyl)propionové v 70 ml thionylchloridu se vaří pod zpětným chladičem. Po odpaření se získá produkt jako olejovitý amorfni zbytek.

c) 2-Brom-3-(2-chlorfenyl)-1-indanon

Do směsi 4,1 g bezvodého benzenu a 30 ml sirouhlíku se vnese pod argonem 6,6 g bezvodého aktivního chloridu hlinitého a směs se ochladí na teplotu 20 °C. Za stálého chlazení se do této suspenze přikape roztok 15 g chloridu kyseliny 2,3-dibrom-3-(2-chlorfenyl)propionové v 50 ml sirouhlíku a směs se ponechá 5 hodin při teplotě 0 °C a pak dalších 16 hodin v lednici při teplotě 4 až 8 °C. Reakční směs se za míchání nalije na směs vody a ledu, která byla silně okyselena koncentrovanou kyselinou solnou, a extrahuje se chloroformem. Organická fáze se promyje vodou a vysuší se nad síranem hořečnatým. Po oddestilování rozpouštědla se viskozní amorfni zbytek vyjme do etheru a míchá se s vodným alkalickým roztokem bikarbonátu sodného po dobu několika hodin. Pak se roztok vysuší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Produkt je viskozní amorfni látka.

d) Hydrobromid 8-(2-chlorfenyl)-3-methyl-2-methylimino-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

Směs 4 g 2-brom-3-(2-chlorfenyl)-1-indanonu a 1,2 g N,N'-dimethylthiomočoviny v esteru kyseliny octové se míchá 2

dny při teplotě místnosti. Produkt je bledě žlutá krystalická látka, t.t. 163 °C.

Příklad 20 (sloučenina D14)

Hydrobromid 3a-hydroxy-3-methyl-2-methylimino-8-fenyl-
-3a,8,9,9a-tetrahydronafto[2,1-b]thiazolidinu

a) 2-Brom-4-fenyl-1-tetralon

Získá se reakcí 4,43 g 4-fenyl-1-tetralonu a 3,2 g bromu v ethylacetátu, obsahujícím HBr. Produkt je viskozní amorfní látka.

b) Hydrobromid 3a-hydroxy-3-methyl-2-methylimino-8-fenyl-
-3a,8,9,9a-tetrahydronafto[2,1-b]thiazolidinu

Získá se reakcí 26 g 2-brom-4-fenyl-1-tetralonu s 5 g N,N'-dimethylthiomočoviny v 60 ml ethylacetátu ve formě světle žluté až bezbarvé krystalické sraženiny, t.t. 229 - 231 °C (rozklad).

Sloučenina D1 se připraví analogicky.

Příklad 21 (sloučenina D16)

1-Ethyl-2-ethylimino-9-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-3aH-6-oxa-
-3-thia-1-aza-benzo[e]azulen-10b-ol

a) Chlorid kyseliny 4-fenoxymásečné

504,6 g kyseliny 4-fenoxymásečné se vaří s 308 ml thionylchloridu a 1,8 ml dimethylformamidu 3 hodiny pod zpětným chladičem. Destilací směsi ve vakuu se získá chlorid kyseliny 4-fenoxymásečné, vroucí při 145 - 147 °C při tlaku 10 - 12 mmHg.

b) 6,7,8,9-Tetrahydrobenzocyklohepten-5-on

K suspenzi 192 g chloridu hlinitého v 1,6 litru suchého 1,2-dichlorethanu se pod ochrannou atmosférou argonu během

5,5 hodiny při teplotě -5°C pomalu přikape roztok 238 g chloridu kyseliny 4-fenoxymáselné ve 300 ml 1,2-dichlor-ethanu. Produkt se hydrolyzuje nalitím na směs 2 litrů vody a 2 litrů koncentrované kyseliny solné. Směs se 30 minut míchá, sraženina se nechá usadit a odsaje se. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se vytřepe třikrát 1,2-dichlorethanem. Organické extrakty se postupně promyjí vodou, zředěným roztokem hydrogenuhlíčitanu a nakonec nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 6,7,8,9-tetrahydrobenzocyklohepten-5-on, vroucí při teplotě $79 - 84^{\circ}\text{C}/0,001\text{ mmHg}$, jako čirá kapalina.

c) 7-Nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on

25 g 6,7,8,9-tetrahydrobenzocyklohepten-5-onu se rozpustí ve 280 ml koncentrované kyseliny sírové při teplotě -10°C . Za mohutného míchání se přidává po částech při -10°C celkem 16,75 g dusičnanu sodného. Tmavá reakční směs se míchá 45 minut při teplotě 0°C , přičemž se zbylý dusičnan sodný rozpustí. Pak se reakční směs za míchání nalije do ledové vody a míchá se ještě po dobu 30 minut. Sraženina se odsaje a promyje se vodou do neutrální reakce. Po vysušení na vzduchu se produkt přečistí krystalizací z isopropanolu.

7-Nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on, který se tímto způsobem získá, se ihned použije dále.

d) 4-Brom-7-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on

2,07 g 7-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-onu se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a k roztoku se za míchání a chlazení v ledové lázni přikape během 3 hodin 1,7 g bromu, rozpuštěného v 10 ml dichlormethanu. Reakční směs se vnese do 30 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje několikrát dichlor-methanem. Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem

sodným, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se překrystaluje z butylacetátu. Získaný 4-brom-7-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on má t.t. 115 - 118 °C.

e) 1-Ethyl-2-ethylimino-9-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-3aH-6-oxa-3-thia-1-aza-benzo[e]azulen-10b-ol

Směs 5 g 4-brom-7-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-onu a 2,4 g N,N'-diethylthiomocoviny ve 30 ml butan-2-onu se 30 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Vypadlá látka se odsaje, promíchá se s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu draselného a extrahuje se ethylacetátem. Organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se překrystaluje ze směsi methanol-voda. Získá se 1-ethyl-2-ethylimino-9-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-3aH-6-oxa-3-thia-1-aza-benzo[e]azulen-10b-ol, t.t. 125 - 127 °C.

Analogicky se připraví sloučeniny D12, D15, D17 - D20, D22, D23, D26 - D31, s použitím odpovídajících benzocyklohexanonových nebo benzocykloheptanonových derivátů jako výchozích látek.

Příklad 22 (sloučenina D21)

1-Methyl-2-methylimino-6,6-dioxo-1,2,3a,4,5,6-hexahydro-dithia-1-aza-benzo[e]azulen-10b-ol

a) Chlorid kyseliny 4-fenylsulfanylmásečné

54,9 g kyseliny 4-fenylsulfanylmásečné a 0,5 ml dimethylformamidu se rozpustí ve 280 ml toluenu. Přikape se 36,5 ml oxalylchloridu a reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, a pak další hodinu při teplotě 65 - 70 °C. Pak se ve vakuu oddestiluje toluen a přebytečný oxalylchlorid. Hnědý olejovitý zbytek se predestiluje ve vysokém vakuu, čímž se získá chlorid kyseliny 4-fenylsulfanylmásečné, vroucí při 116 - 119 °C při tlaku 0,008 mmHg.

b) 3,4-Dihydro-2H-benzo[b]thiepin-5-on

38,2 g bezvodého chloridu hlinitého se suspenduje ve 260 ml dichlormethanu. K suspenzi se při 0 °C za míchání pomalu (během dvou hodin) přidává roztok 51,1 g chloridu kyseliny 4-fenylsulfanylmásečné v 70 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá přes noc, čímž se získá hnědožlutý roztok. Ten se pak nalije za mohutného míchání do ledové směsi 1 litru vody a 1 litru koncentrované kyseliny solné. Po 30 minutách míchání se směs extrahuje diethyletherem (3 x 200 ml). Spojené organické fáze se protřepou s vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbylý olej destilací poskytne 3,4-dihydro-2H-benzo[b]thiepin-5-on, vroucí při 93 - 94 °C při tlaku 0,002 mmHg.

c) 1,1-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]thiepin-5-on

10 g 3,4-dihydro-2H-benzo[b]thiepin-5-onu se rozpustí ve 125 ml ledové kyseliny octové. K roztoku se při teplotě místnosti za míchání pomalu přikape 11,2 ml 35%ního peroxidu vodíku. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se přikape dalších 11 ml 35%ního peroxidu vodíku. Reakční směs se míchá přes noc. Pak se ve vakuu opatrně odstraní rozpouštědlo, odparek se smíchá s ledem a opatrně se k němu za míchání přikape 1 N roztok hydrogenuhličitanu draselného. Vodná suspenze se nasatí chloridem sodným, odsaje se, promyje se vodou a vysuší ve vakuu. Tímto způsobem se získá 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]thiepin-5-on, t.t. 142 - 146 °C.

d) 4-Brom-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]thiepin-5-on

9,45 g 1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]thiepin-5-onu se za míchání rozpustí ve 200 ml ledové kyseliny octové. Přidá se 8,9 g N-bromsukcinimidu a směs se zahřívá po dobu 8 hodin na teplotu 75 - 80 °C. Po skončení reakce se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a k olejovitému zbytku se za míchání přidá

ledový roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Po 30minutovém míchání se zbytek odsaje a promyje vodou. Po vysušení ve vakuu se získá 4-brom-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]thiepin-5-on, t.t. 132 - 136 °C.

- e) 1-Methyl-2-methylimino-6,6-dioxo-1,2,3a,4,5,6-hexahydro-dithia-1-aza-benzo[e]azulen-10b-ol

Suspenze 4,34 g 4-brom-1,1-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[b]thiepin-5-onu v 15 ml butan-2-onu se zahřeje na teplotu 60 - 70 °C a přidá se k ní po částech 1,8 g N,N'-dimethylthiomočoviny. Vzniklý roztok se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vypadlá látka se odsaje a promyje butan-2-onem. Odparek se míchá se 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Spojené organické fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se rozmíchá s trochou ethylacetátu, odsaje se a vysuší ve vakuu. Získá se tak 1-methyl-2-methylimino-6,6-dioxo-1,2,3a,4,5,6-hexahydro-dithia-1-aza-benzo[e]azulen-10b-ol, t.t. 142 - 144 °C (za rozkladu).

Příklad 23 (sloučenina D25)

Hydrochlorid N-(10b-hydroxy-1-methyl-2-methylimino-1,2,3a,4,5,10b-hexahydro-6-oxa-3-thia-1-aza-benzo[e]-azulen-9-yl)acetamidu

- a) N-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-yl)acetamid

16 g 7-nitro-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-onu se rozpustí ve 400 ml methanolu, k roztoku se přidá 270 mg palladia na aktivním uhlí (10%), a směs se hydrogenuje za normálního tlaku. Filtrací a odpařením rozpouštědla ve vakuu se získá 7-amino-3,4-dihydro-2H-benzo[b]oxepin-5-on jako žlutý olej, citlivý vůči kyslíku. Tento olej se rozpustí ve 150 ml

dichlormethanu, k roztoku se přidá 8 g triethylaminu a za mohutného míchání a chlazení ledem se pomalu přikape 8,1 g anhydridu kyseliny octové. Reakční směs se pak míchá ještě jednu hodinu při teplotě místnosti. Po oddestilování rozpouštědla ve vakuu se zbytek vyjme do ethylacetátu, extrakt se promyje vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se znovu odpaří. Krystalizace z butylacetátu poskytne N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-yl)acetamid, t.t. 130 - 132 °C.

b) N-(4-Brom-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-yl)-acetamid

1 g N-(5-Oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-yl)acetamidu se rozpustí v 6 ml dichlormethanu. K tomuto roztoku se při teplotě 0 °C pomalu přikape za míchání roztok 0,8075 g bromu v 5 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a pak se nalije do ledového nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného a několikrát se extrahuje dichlormethanem. Organické fáze se promyjí vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek krystalizací z isopropanolu poskytne N-(4-brom-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-yl)acetamid, t.t. 157 - 160 °C.

c) Hydrochlorid N-(10b-hydroxy-1-methyl-2-methylimino-1,2,3a,4,5,10b-hexahydro-6-oxa-3-thia-1-aza-benzo[e]-azulen-9-yl)acetamidu

Směs 7 g N-(4-brom-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin-7-yl)-acetamidu a 2,5 g N,N'-dimethylthiomočoviny v 60 ml butan-2-onu se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se ochladí a suspenze se zfiltruje. Pak se zbytek rozmíchá s 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu draselného. Přidá se malé množství ethylacetátu, odsaje se, a zbytek se promyje vodou, čímž se získá

N-(10b-hydroxy-1-methyl-2-methylimino-1,2,3a,4,5,10b-hexahydro-6-oxa-3-thia-1-aza-benzo[e]azulen-9-yl)acetamid, t.t. 186 - 188 °C. Takto získaná volná báze se rozpustí ve 30 ml 2 N kyseliny solné. Po asi desetiminutovém míchání vypadne hydrochlorid N-(10b-hydroxy-1-methyl-2-methylimino-1,2,3a,4,5,10b-hexahydro-6-oxa-3-thia-1-aza-benzo[e]-azulen-9-yl)acetamidu, tající za rozkladu při 270 °C.

Příklad 24 (sloučenina E2)

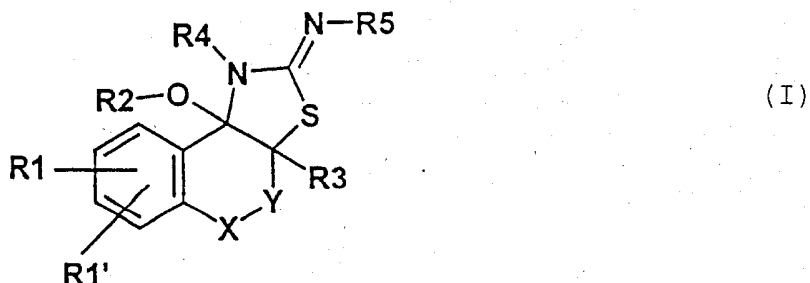
Hydrobromid 6-chlor-3-(4-methoxyfenyl)-2-(4-methoxyfenylimino)-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu

1 g 2-brom-5-chlorindan-1-onu a 1,17 g 1,3-bis(4-methoxyfenyl)thiomočoviny se suspendují v 50 ml suchého dichlormethanu a suspenze se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a pak jednu hodinu při teplotě ledové lázně. Vypadlá látka se odsaje, promyje se dichlormethanem a vysuší se ve vakuu. Získá se hydrobromid 6-chlor-3-(4-methoxyfenyl)-2-(4-methoxyfenylimino)-2,3,8,8a-tetrahydroindeno[1,2-d]thiazol-3a-olu, který taje za rozkladu při 230 - 235 °C.

Sloučeniny E1 a E3 - E5 se připraví analogickým způsobem.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Polycyklické thiazolidin-2-ylidenaminy vzorce I



kde

A)

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

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R1 je skupina CN, skupina COOH, skupina $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-alkylová}$ skupina; $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina; $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina; skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-(C}_4\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH_3 , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N(COOCH}_2\text{Ph)}_2$;

skupina $\text{S-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 ,

skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH₂;

skupina NH₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou SO₂-CH₃, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CH₃, skupina CF₃, skupina O-(C₁-C₃)-alkyl, skupina NO₂, skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂ nebo substituent R1;

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl,

skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl; skupina $C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $C(O)-(C_3-C_6)$ cykloalkyl;

R3 je atom vodíku, (C_1-C_6) -alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N_3 , skupina $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $CH_2-COO(C_1-C_6)$ alkyl, skupina $CH_2-COO(C_3-C_8)$ cykloalkyl, skupina CH_2-COOH , skupina CH_2-CONH_2 , skupina $CH_2-CONHCH_3$, skupina $CH_2-CON(CH_3)_2$, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $(CH_2)_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl; (C_2-C_6) -alkinylová skupina, (C_2-C_6) -alkenylová skupina, skupina $C(O)OCH_3$, skupina $C(O)OCH_2CH_3$, skupina $C(O)OH$, skupina $C(O)NH_2$, skupina $C(O)NHCH_3$, skupina $C(O)N(CH_3)_2$, skupina $OC(O)CH_3$;

R4 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $(CH_2)_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;

R5 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $(CH_2)_n$ -furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová,

pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

nebo

B)

Y je přímá vazba, skupina -CH₂-, nebo skupina -CH₂-CH₂-;

X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅), skupina CH(C₃H₇);

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina NO₂, skupina CN, skupina COOH, skupina COO(C₁-C₆)-alkyl, skupina CONH₂, skupina CONH(C₁-C₆)-alkyl, skupina CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina O-CH₂-CF₃, skupina O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru,

atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH₂;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina NH₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou SO₂-CH₃, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem

- chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃,
(C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou
O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, skupina
C(O)-(C₃-C₆)-cykloalkyl;
- R3 je (C₄-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN,
skupina N₃, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina
CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl),
skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃,
skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina
(CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina
(CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde
fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina
může být každá až dvakrát substituována atomem chloru,
atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃,
(C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou
O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina,
(C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina
C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina
C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;
- R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová
skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl,
skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může
být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová,
pyridylová nebo furylová skupina může být každá až
dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru,
skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou,
skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;
- R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová
skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl,
skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může
být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová,
pyridylová nebo furylová skupina může být každá až
dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru,

skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-;

nebo

C)

Y je přímá vazba, skupina -CH₂- nebo skupina -CH₂-CH₂-;

X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅), skupina CH(C₃H₇);

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina NO₂, skupina CN, skupina COOH, skupina COO(C₁-C₆)-alkyl, skupina CONH₂, skupina CONH(C₁-C₆)-alkyl, skupina CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina O-CH₂-CF₃, skupina O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂,

skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH₂;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina NH₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chlóru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou SO₂-CH₃, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R2 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, (C₂-C₈)-alkenylová skupina, (C₂-C₈)-alkinylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chlóru, atomem fluoru,

- skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, skupina C(O)-(C₃-C₆)-cykloalkyl;
- R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N₃, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;
- R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;
- R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

nebo

D)

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

X je skupina $\text{CH}(\text{fenyl})$, kde fenylová skupina může být substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu nebo atomem jodu, atom kyslíku, atom síry, skupina SO , skupina SO_2 nebo skupina N-R_6 ;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina NO_2 , skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O}-(\text{C}_4-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 ,

skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou nebo skupinou NH₂;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina NH₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, bifenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, bifenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou

- O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl, skupina C(O)-(C₃-C₆)-cykloalkyl;
- R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N₃, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;
- R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;
- R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina (CH₂)_n-furyl, kde n může být rovno nule až 5 a kde fenylová, thienylová, pyridylová nebo furylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R6 je skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CH}_3)$;

nebo

E)

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

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R1 je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CH_3 , skupina CF_3 , skupina $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl;

R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina NO_2 ;

R2 je atom vodíku;

R3 je atom vodíku, (C_1-C_3) -alkylová skupina;

R4 je fenylová skupina, která může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, (C_3-C_6) -cykloalkylovou skupinou, skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-\text{CH}_2$ -fenyl, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou $\text{COO}(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -cykloalkyl nebo skupinou CONH_2 ;

R5 je fenylová skupina, která může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, (C_3-C_6) -cykloalkylovou skupinou, skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-\text{CH}_2$ -fenyl, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, skupinou $\text{COO}(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -cykloalkyl nebo skupinou CONH_2 ;

a jejich fyziologicky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty.

2. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že symboly v nich mají následující význam:

A)

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

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R1 je skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-alkylová}$ skupina; $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina; $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina; skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-}(\text{C}_4-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{S-}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO-}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, přičemž fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou;

skupina $\text{NH-}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl})_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, skupina $\text{O-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová

skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;
1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;
tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

- R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CH₃, skupina CF₃, skupina O-(C₁-C₃)-alkyl, skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂ nebo substituent R1;
- R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová, nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;
- R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina

$(\text{CH}_2)_n$ -thienyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl; $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, skupina $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$;

R4 je $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -thienyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl;

R5 je $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -thienyl, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, skupinu $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$, nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$;

nebo

B)

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

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}$, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O}-(\text{C}_4\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, přičemž fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, nebo $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, skupina $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou

O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂; 1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou; tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová, nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R3 je (C₄-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N₃, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O- (C_1-C_6) -alkyl;

R5 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O- (C_1-C_6) -alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-CH_2-CH_2-$, skupinu $-CH_2-C(CH_3)_2-$, nebo skupinu $-CH_2-CH_2-CH_2-$;

nebo

C)

Y je přímá vazba nebo skupina $-CH_2-$;

X je skupina CH_2 , skupina $CH(CH_3)$, skupina $CH(C_2H_5)$, skupina $CH(C_3H_7)$;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina $COO(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $CONH_2$, skupina $CONH(C_1-C_6)$ alkyl, skupina $CON[(C_1-C_6)alkyl]_2$, (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_2-C_6) -alkenylová skupina, (C_2-C_6) -alkinylová skupina, skupina O- (C_1-C_6) -alkyl, skupina O- CH_2-CF_3 , skupina

O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 4, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

- R2 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_2-C_8) -alkenylová skupina, (C_2-C_8) -alkinylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;
- R3 je atom vodíku, (C_1-C_6) -alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $CH_2-COO(C_1-C_6\text{alkyl})$, skupina $CH_2-COO(C_3-C_8\text{cykloalkyl})$, skupina CH_2-COOH , skupina CH_2-CONH_2 , skupina $CH_2-CONHCH_3$, skupina $CH_2-CON(CH_3)_2$, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl; (C_2-C_6) -alkinylová skupina, (C_2-C_6) -alkenylová skupina, skupina $C(O)OCH_3$, skupina $C(O)OCH_2CH_3$, skupina $C(O)OH$, skupina $C(O)NH_2$, skupina $C(O)N(CH_3)_2$, skupina $OC(O)CH_3$;
- R4 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;
- R5 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -thienyl,

skupina $(\text{CH}_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, skupinu $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$, nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$;

nebo

D)

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

X je skupina CH(fenyl), kde fenylová skupina může být substituována atomem fluoru, atomem chloru nebo atomem bromu, atom kyslíku, atom síry, skupina SO, skupina SO_2 nebo skupina N-R6;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupina CONH_2 , skupina $\text{CONH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, skupina O- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupina O- $\text{CH}_2\text{-CF}_3$, skupina O- $\text{CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina O- $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ -alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou O- $\text{CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou NO₂, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina NH₂, skupina NH-(C₁-C₆)-alkyl, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou NH(C₁-C₆)-alkyl, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát

substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkynylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, skupinu $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,
nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R6 je skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_6\text{H}_4-4-\text{CH}_3)$;

nebo

E)

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

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$,
skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R1 je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu,
atom jodu, skupina CH_3 , skupina CF_3 , skupina
 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkyl}$;

R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu,
atom jodu;

R2 je atom vodíku;

R3 je atom vodíku, $(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkylová}$ skupina;

R4 je fenylová skupina, která může být až dvakrát
substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem
bromu, atomem jodu, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou,
 $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{-cykloalkylovou}$ skupinou, skupinou
 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkyl}$, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou
 $\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$,
nebo skupinou CONH_2 ;

R5 je fenylová skupina, která může být až dvakrát
substituována atomem fluoru, atomem chloru, atomem
bromu, atomem jodu, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou,
 $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{-cykloalkylovou}$ skupinou, skupinou
 $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-alkyl}$, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , skupinou
 $\text{O}-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$,
nebo skupinou CONH_2 ;

a jejich fyziologicky přijatelné soli a fyziologicky funkční deriváty.

3. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1 nebo 2, k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že symboly mají následující význam:

A)

Y je přímá vazba;

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R1 je skupina CN , skupina COOH , skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-(C}_4\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH , skupinou OC(O)CH_3 , skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N(COOCH}_2\text{Ph)}_2$; skupina $\text{S-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, přičemž fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou; skupina $\text{NH-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{N((C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl)}_2$, skupina $\text{NH(C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, skupina $\text{O-(CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový,

furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až dvakrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

- R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CH₃, skupina CF₃, skupina O-(C₁-C₃)-alkyl, skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂ nebo substituent R1;
- R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl;
- R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou,

nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkynylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-;

nebo

B)

Y je přímá vazba nebo skupina -CH₂-;

X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅), skupina CH(C₃H₇);

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina COO(C₁-C₆)-alkyl, skupina CONH₂, skupina CON[(C₁-C₆)-alkyl]₂, (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₂-C₆)-

alkenylová skupina, (C₂-C₆)-alkinylová skupina, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina O-CH₂-CF₃, skupina O-CH₂-CF₂-CF₃, skupina O-(C₄-C₆)-alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina S-(C₁-C₆)-alkyl, skupina S-(CH₂)_n-fenyl, skupina SO-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO-(CH₂)_n-fenyl, přičemž fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, nebo (C₁-C₆)-alkylovou skupinou;

skupina SO₂-NH₂, skupina SO₂NH(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂N[(C₁-C₆)-alkyl]₂, skupina N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupina NH(C₁-C₇)-acyl, fenylová skupina, skupina O-(CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF₃, skupinou CN, skupinou OCF₃, skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, skupinou NH₂, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

- R2 je atom vodíku, (C_1-C_6) -alkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $C(O)-(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl; skupina $C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl;
- R3 je (C_4-C_6) -alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina N_3 , skupina $O-(C_1-C_6)$ -alkyl, skupina $CH_2-COO(C_1-C_6alkyl)$, skupina $CH_2-COO(C_3-C_8cykloalkyl)$, skupina CH_2-COOH , skupina CH_2-CONH_2 , skupina $CH_2-CONHCH_3$, skupina $CH_2-CON(CH_3)_2$, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl; (C_2-C_6) -alkinylová skupina, skupina $C(O)OCH_3$, skupina $C(O)OCH_2CH_3$, skupina $C(O)OH$, skupina $C(O)NH_2$, skupina $C(O)NHCH_3$, skupina $C(O)N(CH_3)_2$, skupina $OC(O)CH_3$;
- R4 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF_3 , (C_1-C_3) -alkylovou skupinou nebo skupinou $O-(C_1-C_6)$ -alkyl;
- R5 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(CH_2)_n$ -fenyl, skupina $(CH_2)_n$ -pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou

CN, skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -alkylovou skupinou nebo skupinou $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, skupinu $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2-$, nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$;

nebo

C)

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

X je skupina CH_2 , skupina $\text{CH}(\text{CH}_3)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, skupina $\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)$;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupina CONH_2 , skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkenylová skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ -alkinylová skupina, skupina $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-}(\text{C}_4\text{-C}_6)$ -alkyl, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{S-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupina $\text{S-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, skupina $\text{SO}_2\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -alkylovou skupinou;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, skupina $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 4, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH , skupinou CF_3 , skupinou CN , skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou NH_2 , skupinou $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupinou COOH , skupinou $\text{COO}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupinou CONH_2 ; 1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;

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

R2 je $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-thienyl}$, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou OH , nebo skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$; skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;

R3 je atom vodíku, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, atom fluoru, skupina CN , skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{CH}_2\text{-COO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{alkyl})$, skupina $\text{CH}_2\text{-COO}(\text{C}_3\text{-C}_8\text{cykloalkyl})$, skupina $\text{CH}_2\text{-COOH}$, skupina $\text{CH}_2\text{-CONH}_2$, skupina $\text{CH}_2\text{-CONHCH}_3$,

skupina $\text{CH}_2\text{-CON}(\text{CH}_3)_2$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkylovou}$ skupinou, nebo skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$; $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, skupina $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, skupina $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$;

R4 je $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkylová}$ skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkylovou}$ skupinou nebo skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;

R5 je $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-cykloalkylová}$ skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $(\text{CH}_2)_n\text{-pyridyl}$, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN , skupinou CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkylovou}$ skupinou, nebo skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, skupinu $\text{-CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-}$, nebo skupinu $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$;

nebo

D)

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

X je skupina $\text{CH}(\text{fenyl})$, kde fenylová skupina může být substituována atomem fluoru nebo atomem chloru,

atom kyslíku, atom síry, skupina SO_2 nebo skupina N-R6;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, skupina CN, skupina COOH, skupina $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina CONH_2 , skupina $\text{CON}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyl}]_2$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenylová}$ skupina, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkinylová}$ skupina, skupina $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CF}_3$, skupina $\text{O}-(\text{C}_4\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, přičemž v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y) atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být nahrazen skupinou OH, skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{O-CH}_2\text{-Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;

skupina $\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$, kde n může být rovno nule až 6 a fenylová skupina může být substituována až dvakrát atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou NO_2 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou;

skupina $\text{SO}_2\text{-NH}_2$, skupina $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, skupina $\text{SO}_2\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina NH_2 , skupina $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}]_2$, skupina $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-acyl}$, fenylová skupina, skupina $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{-fenyl}$ kde n může být rovno nule až 6, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý jednou až třikrát substituován atomem fluoru, atomem chloru, atomem jodu, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou CN, skupinou OCF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylovou}$ skupinou, skupinou

NH₂, skupinou N((C₁-C₆)-alkyl)₂, skupinou COOH, skupinou COO-(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

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

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

R2 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-thienyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-fenyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-thienyl, skupina C(O)-(CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová, thienylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, skupinou OH, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; skupina C(O)-(C₁-C₆)-alkyl;

R3 je atom vodíku, (C₁-C₆)-alkylová skupina, atom fluoru, skupina CN, skupina O-(C₁-C₆)-alkyl, skupina CH₂-COO(C₁-C₆alkyl), skupina CH₂-COO(C₃-C₈cykloalkyl), skupina CH₂-COOH, skupina CH₂-CONH₂, skupina CH₂-CONHCH₃, skupina CH₂-CON(CH₃)₂, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou, nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl; (C₂-C₆)-alkinylová skupina, skupina C(O)OCH₃, skupina C(O)OCH₂CH₃, skupina C(O)OH, skupina C(O)NH₂, skupina C(O)NHCH₃, skupina C(O)N(CH₃)₂, skupina OC(O)CH₃;

R4 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo

pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, skupina (CH₂)_n-pyridyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová nebo pyridylová skupina může být každá až dvakrát substituována atomem chloru, atomem fluoru, skupinou CN, skupinou CF₃, (C₁-C₃)-alkylovou skupinou nebo skupinou O-(C₁-C₆)-alkyl;

nebo

R4 a R5 společně tvoří skupinu -CH₂-CH₂-, skupinu -CH₂-C(CH₃)₂-, nebo skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-;

R6 je skupina SO₂-(C₆H₄-4-CH₃);

nebo

E)

Y je přímá vazba nebo skupina -CH₂-;

X je skupina CH₂, skupina CH(CH₃), skupina CH(C₂H₅), skupina CH(C₃H₇);

R1 je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CH₃, skupina CF₃, skupina O-(C₁-C₃)-alkyl;

R1' je atom vodíku, atom fluoru, atom chloru;

R2 je atom vodíku;

R3 je atom vodíku, (C₁-C₃)-alkylová skupina;

R4 je fenylová skupina, která může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, (C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₃-C₆)-cykloalkylovou skupinou, skupinou O-(C₁-C₃)-alkyl, skupinou CF₃,

skupinou O-CH₂-fenyl, skupinou COOH, skupinou
COO(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

R5 je fenylová skupina, která může být až dvakrát
substituována atomem fluoru, atomem chloru,
(C₁-C₆)-alkylovou skupinou, (C₃-C₆)-cykloalkylovou
skupinou, skupinou O-(C₁-C₃)-alkyl, skupinou CF₃,
skupinou O-CH₂-fenyl, skupinou COOH, skupinou
COO(C₁-C₆)-alkyl, skupinou CONH₂;

a jejich fyziologicky přijatelné soli a fyziologicky funkční
deriváty.

4. Sloučeniny vzorce I podle nároku 1, 2 nebo 3, k t e r é s e
v y z n a č u j í t í m, že symboly v nich mají následující
význam:

Y je přímá vazba;

X je skupina CH₂;

R1 a R1' nezávisle na sobě jsou

atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, skupina CN,
skupina COOH, skupina CONH₂, skupina COO(C₁-C₃)-alkyl,
(C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₂-C₆)-alkenylová skupina,
(C₂-C₆)-alkinylová skupina, přičemž v alkylové,
alkenylové a alkinylové skupině může být vodík nahrazen
skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou O-CH₂-Ph,
skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂; skupina OCF₃,
skupina OCH₂CF₃; skupina O-(C₁-C₄)-alkyl, přičemž
v alkylových skupinách může být jeden atom vodíku nebo
více atomů vodíku nebo všechny atomy vodíku nahrazen(y)
atomem(atomy) fluoru, nebo atom vodíku může být
nahrazen skupinou OH, skupinou OC(O)CH₃, skupinou
O-CH₂-Ph, skupinou NH₂ nebo skupinou N(COOCH₂Ph)₂;

skupina SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, skupina SO₂-(CH₂)_n-fenyl, kde
n může být rovno nule až 3 a fenylová skupina může být

- substituována atomem fluoru, atomem chloru, skupinou OH, skupinou CF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl;
- skupina $\text{NH}-(\text{CO})-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl; skupina $(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina $\text{S}-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, skupina $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 3, skupina 1- nebo 2-naftylová, 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, 2- nebo 3-furanylová skupina, nebo 2- nebo 3-thienylová skupina, přičemž fenylový, naftylový, pyridylový, furanylový nebo thienylový kruh může být každý substituován atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF_3 , (C_1-C_6) -alkylovou skupinou, skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -alkyl, a přičemž atom vodíku v alkylových skupinách může být nahrazen skupinou OH, skupinou $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, skupinou $\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ph}$, skupinou NH_2 nebo skupinou $\text{N}(\text{COOCH}_2\text{Ph})_2$;
- 1,2,3-triazol-5-ylová skupina, kde triazolový kruh může být substituován v poloze 1, 2 nebo 3 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;
- tetrazol-5-ylová skupina, kde tetrazolový kruh může být substituován v poloze 1 nebo 2 methylovou skupinou nebo benzylovou skupinou;
- R2 je atom vodíku, (C_1-C_4) -alkylová skupina, (C_5-C_6) -cykloalkylová skupina; skupina $(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 3, skupina $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl nebo skupina $\text{C}(\text{O})$ -fenyl;
- R3 je atom fluoru, (C_4-C_6) -alkylová skupina, skupina CH_2 -fenyl, kde fenylová skupina může být až dvakrát substituována atomem fluoru, atomem chloru, skupinou CF_3 , skupinou $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl, (C_1-C_3) -alkylovou skupinou, skupinou COOH , skupinou $\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -alkyl, nebo skupinou CONH_2 ;
- R4 je (C_1-C_6) -alkylová skupina, (C_3-C_6) -cykloalkylová skupina, skupina $(\text{CH}_2)_n$ -fenyl, kde n může být rovno nule až 3 a kde fenylová skupina může být až dvakrát

substituována atomem fluoru, atomem chloru, skupinou
O-(C₁-C₄)-alkyl nebo skupinou OH;

R5 je (C₁-C₆)-alkylová skupina, (C₃-C₆)-cykloalkylová
skupina, skupina (CH₂)_n-fenyl, kde n může být rovno
nule až 3 a kde fenyllová skupina může být až dvakrát
substituována atomem fluoru, atomem chloru, skupinou
O-(C₁-C₄)-alkyl nebo skupinou OH;

a jejich fyziologicky přijatelné soli.

5. Sloučeniny vzorce I podle jednoho nebo více nároků 1 až 4,
k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že symboly v nich
mají následující význam:

R1 je 6-Cl

R1' je atom vodíku,

R2 je atom vodíku,

R3 je atom fluoru,

R4 je skupina CH₃,

R5 je skupina CH₃,

X je skupina CH₂,

Y není přítomno;

i jejich fyziologicky přijatelné soli.

6. Hydrochloridy sloučenin vzorce I podle jednoho nebo více
nároků 1 až 5.

7. Léčivo, k t e r é s e v y z n a č u j e t í m, že
obsahuje jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více
nároků 1 až 6.

8. Léčivo, k t e r é s e v y z n a č u j e t í m, že obsahuje jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, a jeden nebo více odtučňovacích prostředků.
9. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že se použijí jako léčivo k léčbě obezity.
10. Sloučeniny podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, k t e r é s e v y z n a č u j í t í m, že se použijí jako léčivo k profylaxi nebo léčbě diabetu typu II.
11. Způsob přípravy léčebného prostředku, obsahujícího jednu nebo více sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 6, k t e r ý s e v y z n a č u j e t í m, že se účinná látka smísí s farmaceuticky vhodným nosičem a z této směsi se připraví forma, vhodná pro aplikaci.
12. Použití sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 pro přípravu léčiva k léčbě obezity.
13. Použití sloučenin podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 pro přípravu léčiva k profylaxi nebo léčbě diabetu typu II.